

10/558846

PCT/JP2004/007770

28. 5. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

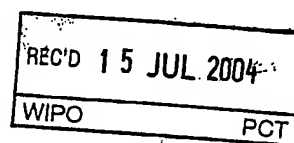
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 5月30日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-153986  
[ST. 10/C]: [JP2003-153986]

出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

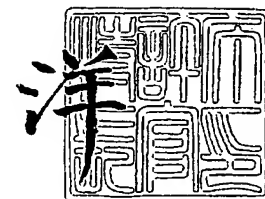


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)


2004年 7月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3056862



【書類名】 特許願  
【整理番号】 B03125  
【提出日】 平成15年 5月30日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/445  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区筑紫が丘5丁目8-4  
    【氏名】 深津 考司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県西宮市神垣町5-21-409  
    【氏名】 佐々木 忍  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市春日1丁目7-9-1402  
    【氏名】 日沼 州司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県土浦市桜ヶ丘町36-16  
    【氏名】 伊藤 康明  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府箕面市箕面4丁目16-61  
    【氏名】 鈴木 伸宏  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市東2丁目14-5-201  
    【氏名】 原田 征隆  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002934  
    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社



【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-324632

【出願日】 平成14年11月 8日

【整理番号】 B02357

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2003- 16889

【出願日】 平成15年 1月27日

【整理番号】 B03019

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】受容体機能調節剤

【特許請求の範囲】

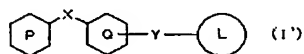
【請求項 1】芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなる GPR40 受容体機能調節剤。

【請求項 2】芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】芳香環を 2 個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する請求項 1 記載の剤。

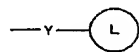
【請求項 4】式

【化 1】



〔式中、環 P は置換基を有していてもよい芳香環を、環 Q は

【化 2】



以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、X および Y はそれぞれスペーサーを、

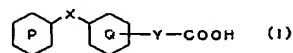
【化 3】



はカチオンを放出しうる基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項 1 記載の剤。

【請求項 5】式

【化 4】



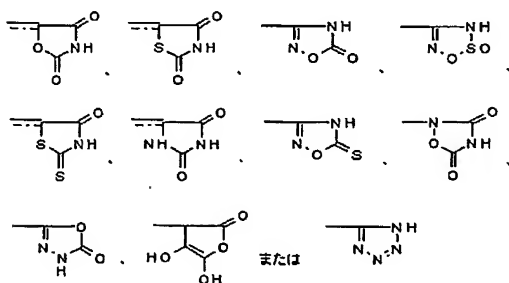
〔式中、環 P は置換基を有していてもよい芳香環を、環 Q は -Y-COOH 以外

にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、 $-Y-COOH$ は環Q上の任意の位置に置換している。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項2記載の剤。

【請求項6】カチオンを放出しうる基が(1)カチオンを放出しうる5員の複素環基、(2)カルボキシ基、(3)スルホン酸基、(4) $C_{1-4}$ アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、(5)ホスホン酸基、(6) $C_{1-4}$ アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、(7) $C_{2-7}$ アルキルスルホニルチオカルバモイル基または(8)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基( $-NH-SO_2CF_3$ )である請求項1記載の剤。

【請求項7】カチオンを放出しうる基が

【化5】



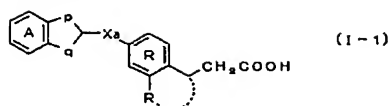
である請求項1記載の剤。

【請求項8】インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵 $\beta$ 細胞保護剤である請求項1記載の剤。

【請求項9】糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項10】式

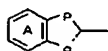
## 【化6】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Xaはアルキレン基以外のスペーサーを、pおよびqはそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を、Rは水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

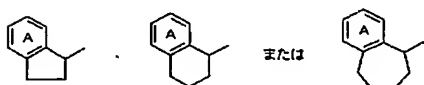
## 【請求項11】

## 【化7】



が

## 【化8】



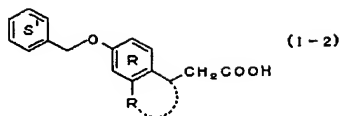
で、

環Aが有していてもよい置換基が(1)ハロゲン原子、(2)C<sub>1</sub>－6アルキル基、(3)C<sub>1</sub>－6アルコキシ基、(4)ハロゲン原子、C<sub>1</sub>－6アルキルまたはC<sub>1</sub>－6アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6</sub>－14アリール基、(5)C<sub>6</sub>－14アリールオキシ基または(6)C<sub>7</sub>－16アラルキルオキシ基で、  
環Rが有していてもよい置換基がハロゲン原子またはC<sub>1</sub>－6アルキル基で、  
Rが水素原子で、

Xaで示されるスペーサーが酸素原子である請求項10記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル。

## 【請求項12】式

## 【化9】



(式中、環S<sup>1</sup>はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Rは水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ (ただし、①2-エトキシ-4-[[2-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、②2-エトキシ-4-[[3-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、③2-エトキシ-4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、④4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸を除く)。

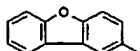
【請求項13】ベンゼン環を有する置換基が、式 R<sup>11</sup>-E- (R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基であり、環S<sup>1</sup>はさらにC<sub>1</sub>-6アルキル基で置換されていてもよく、R<sup>11</sup>は環S<sup>1</sup>と環を形成していてもよい請求項12記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項14】R<sup>11</sup>がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-6アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基で、

Eが結合手、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CO-、-CONH-、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-または-C=C-で、

環 S<sup>1</sup> はさらに C<sub>1</sub> - 6 アルキル基で置換されていてもよく、  
R<sup>1</sup> が環 S<sup>1</sup> と共に形成する環が

【化 10】

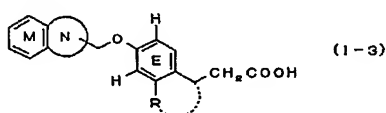


で、

環 R が有していてもよい置換基が C<sub>1</sub> - 6 アルキル基で、R が水素原子である請求項 13 記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル。

【請求項 15】式

【化 11】



〔式中、環 M は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環 N は置換基を有していてもよい 5 員複素環を、環 E は置換基を有していてもよいフェニレン基を、R は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸および 4-(1H-インドール-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く）。

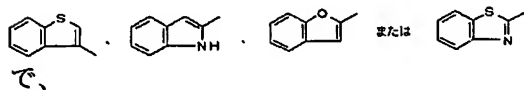
【請求項 16】

【化 12】



が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい

【化 13】



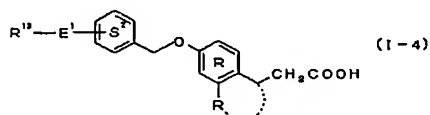
で、

環 E は無置換のフェニレン基で、R は水素原子である請求項 15 記載の化合物も

しくはその塩またはそのエステル。

【請求項 17】 式

【化 14】



(式中、環  $S^2$  は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環  $R$  は置換基を有していてもよいフェニレン基を、 $E^1$  は結合手またはスペーサーを、 $R^{13}$  は置換基を有していてもよいチアゾリル基を、 $R$  は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項 18】 環  $S^2$  がベンゼン環で、環  $R$  が無置換のフェニレン基で、 $R^{13}$  が  $C_6-14$  アリールおよび  $C_1-6$  アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基で、 $E^1$  が  $-N(R^{14})-(CH_2)^{m^2}$  または  $-S-(CH_2)^{m^2}$  ( $R^{14}$  は水素原子または  $C_1-6$  アルキル基を、 $m^2$  は 0 ないし 3 の整数を示す) で、 $R$  が水素原子である請求項 17 記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル。

【請求項 19】 請求項 10、12、15 または 17 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項 20】 哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与することを特徴とする GPR40 受容体機能調節方法。

【請求項 21】 GPR40 受容体機能調節剤の製造のための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の使用。

【請求項 22】 GPR40 もしくはその部分ペプチドまたはその塩および芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を用いることを特徴とする GPR40 に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング方法。

【請求項 23】 GPR40 もしくはその部分ペプチドまたはその塩と、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物とを含有することを特徴とする GPR40 に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング用キット。

【請求項 24】 請求項 22 記載のスクリーニング方法または請求項 23 記載のスクリーニング用キットを用いて得られる GPR40 に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニスト。

【請求項 25】 請求項 24 記載のリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストを含有してなる医薬。

【請求項 26】 請求項 24 記載のリガンドまたはアゴニストを含有してなるインスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵  $\beta$  細胞保護剤。

【請求項 27】 請求項 24 記載のリガンドまたはアゴニストを含有してなる糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有してなる GPR40 受容体機能調節剤および GPR40 受容体機能調節作用を有する新規な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

ヒト由来の GPR40 のアミノ酸配列およびそれをコードする DNA が記載されている（特許文献 1 および非特許文献 1）。

芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体は、種々の生理活性を有することが知られている。



アルカン酸誘導体が知られている（特許文献2）。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なイソオキサゾール誘導体が知られている（特許文献3）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用な含窒素5員複素環化合物が知られている（特許文献4）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なアルコキシミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献5）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献6）。

レチノイド関連受容体機能調節作用を有し、糖尿病性合併症などの予防・治療に有用な1,3-アゾール誘導体が知られている（特許文献7）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献8）。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキサゾール誘導体が知られている（特許文献9）。

血糖および血中脂質低下作用を有するベンゾフラン誘導体が知られている（特許文献10）。

脂肪酸がGPR40に結合することが報告されている（特許文献11）。

【0003】

【特許文献1】

WO2000/22129号

【特許文献2】

特開2002-265457号

【特許文献3】

特開2002-212171号

【特許文献4】

特開2001-226350号

【特許文献5】

特開2001-199971号

## 【特許文献6】

特開 2000-198772号

## 【特許文献7】

特開 2000-80086号

## 【特許文献8】

特開 2000-34266号

## 【特許文献9】

特開平 09-323983号

## 【特許文献10】

特開平 08-311065号

## 【特許文献11】

WO 02/057783

## 【非特許文献1】

Biochem Biophys Res Commun. 1997, Oct  
20; 239 (2)

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

これまで GPR40 受容体に対する非ペプチド性低分子アゴニストあるいはアンタゴニストは知られていなかった。そこで、優れた GPR40 受容体機能調節剤の開発が切望されていた。

本発明は、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用な GPR40 受容体機能調節剤、および GPR40 受容体機能調節作用を有する新規な化合物を提供することを目的とする。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れた GPR40 受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物の GPR40 受容体関連病態または疾患の予防

・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

## 【0006】

すなわち、本発明は、

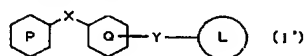
〔1〕芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなる GPR40 受容体機能調節剤、

〔2〕芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記〔1〕記載の剤、

〔3〕芳香環を 2 個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記〔1〕記載の剤、

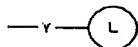
〔4〕式

【化15】



〔式中、環 P は置換基を有していてもよい芳香環を、環 Q は

【化16】



以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、X および Y はそれぞれスパーサーを、

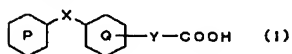
【化17】



はカチオンを放出しうる基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤、

〔5〕式

【化18】

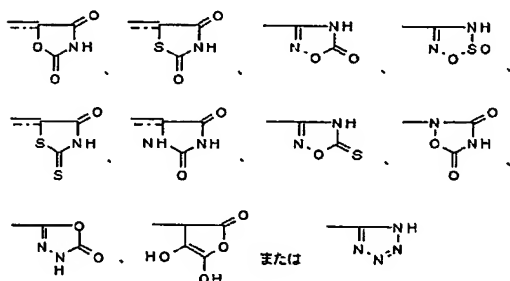


〔式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Qは $-Y-COOH$ 以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスパーサーを、 $-Y-COOH$ は環Q上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔6〕カチオンを放出しうる基が（１）カチオンを放出しうる５員の複素環基、（２）カルボキシル基、（３）スルホン酸基、（４） $C_{1-4}$ アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、（５）ホスホン酸基、（６） $C_{1-4}$ アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、（７） $C_{2-7}$ アルキルスルホニルチオカルバモイル基または（８）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（ $-NH-SO_2CF_3$ ）である上記〔１〕記載の剤、

〔7〕 カチオンを放出しうる基が

【化19】



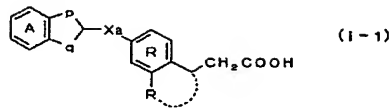
である上記〔１〕記載の剤、

〔8〕インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵β細胞保護剤である上記〔1〕記載の剤、

〔9〕糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防・治療剤である上記〔1〕記載の剤、

〔10〕式

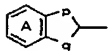
## 【化20】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Xaはアルキレン基以外のスペーサーを、pおよびqはそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を、Rは水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

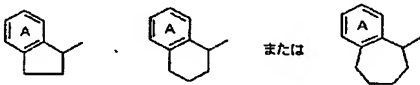
〔11〕

## 【化21】



が

## 【化22】



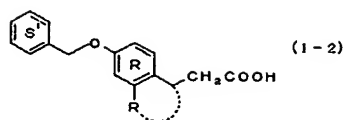
で、

環Aが有していてもよい置換基が(1) ハロゲン原子、(2) C<sub>1</sub>-6 アルキル基、(3) C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、(4) ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-6 アルキルまたはC<sub>1</sub>-6 アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14 アリール基、(5) C<sub>6</sub>-14 アリールオキシ基または(6) C<sub>7</sub>-16 アラルキルオキシ基で、  
環Rが有していてもよい置換基がハロゲン原子またはC<sub>1</sub>-6 アルキル基で、  
Rが水素原子で、

Xaで示されるスペーサーが酸素原子である上記〔10〕記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル、

〔12〕式

## 【化23】



(式中、環S<sup>1</sup>はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Rは水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ (ただし、①2-エトキシ-4-[[2-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、②2-エトキシ-4-[[3-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、③2-エトキシ-4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、④4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸を除く)、

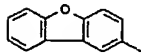
〔13〕ベンゼン環を有する置換基が、式 R<sup>11</sup>-E- (R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基であり、環S<sup>1</sup>はさらにC<sub>1</sub>-6アルキル基で置換されていてもよく、R<sup>11</sup>は環S<sup>1</sup>と環を形成していてもよい上記〔12〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔14〕R<sup>11</sup>がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-6アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基で、

Eが結合手、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CO-、-CONH-、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-または-C=C-で、

環 S<sup>1</sup> はさらに C<sub>1</sub> - 6 アルキル基で置換されていてもよく、  
R<sup>11</sup> が環 S<sup>1</sup> と共に形成する環が

## 【化 2 4】

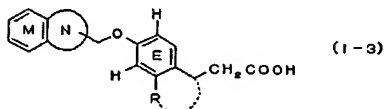


で、

環 R が有していてもよい置換基が C<sub>1</sub> - 6 アルキル基で、R が水素原子である上  
記〔13〕記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル、

〔15〕式

## 【化 2 5】



〔式中、環 M は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環 N は置換基を有して  
いてもよい 5 員複素環を、環 E は置換基を有していてもよいフェニレン基を、R  
は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。〕で表  
わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、4-(1H-ベンゾ  
トリアゾール-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸および 4-(1H-インドール-3-  
イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く）、

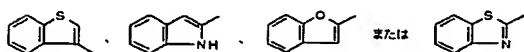
〔16〕

## 【化 2 6】



が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基から選  
ばれる置換基を有していてもよい

## 【化 2 7】



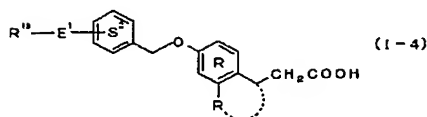
で、

環 E は無置換のフェニレン基で、R は水素原子である上記〔15〕記載の化合物

もしくはその塩またはそのエステル、

〔17〕式

【化28】



(式中、環 $S^2$ は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環 $R$ は置換基を有していてもよいフェニレン基を、 $E^1$ は結合手またはスペーサーを、 $R^{13}$ は置換基を有していてもよいチアゾリル基を、 $R$ は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔18〕環 $S^2$ がベンゼン環で、環 $R$ が無置換のフェニレン基で、 $R^{13}$ が $C_6-14$ アリールおよび $C_1-6$ アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基で、 $E^1$ が $-N(R^{14})-(CH_2)^{m^2}$ または $-S-(CH_2)^{m^2}$  ( $R^{14}$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を、 $m^2$ は0ないし3の整数を示す)で、 $R$ が水素原子である上記〔17〕記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル、

〔19〕上記〔10〕、〔12〕、〔15〕または〔17〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

〔20〕哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与することを特徴とするGPR40受容体機能調節方法、

〔21〕GPR40受容体機能調節剤の製造のための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の使用、

〔22〕GPR40もしくはその部分ペプチドまたはその塩および芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を用いることを特徴とするGPR40に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング方法、

〔23〕GPR40もしくはその部分ペプチドまたはその塩と、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物とを含有することを特徴とするGPR4



0 に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング用キット、

〔24〕 上記〔22〕記載のスクリーニング方法または上記〔23〕記載のスクリーニング用キットを用いて得られる GPR40 に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニスト、

〔25〕 上記〔24〕記載のリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストを含有してなる医薬、

〔26〕 上記〔24〕記載のリガンドまたはアゴニストを含有してなるインスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵β細胞保護剤、および

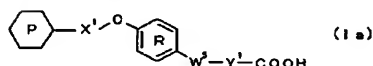
〔27〕 上記〔24〕記載のリガンドまたはアゴニストを含有してなる糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性または癌の予防・治療剤を提供する。

#### 【0007】

さらに、本発明は、

〔28〕 式

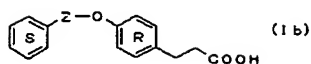
【化29】



(式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>–6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、–O–、–N(R<sup>6</sup>)–、–CO–N(R<sup>7</sup>)–または–S–を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>–6アルキル基を、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>–6アルキレン基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔29〕式

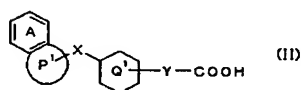
【化30】



(式中、環Sは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Zは4個の結合手から形成される鎖を示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔30〕式

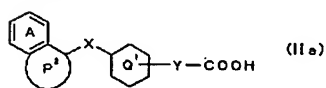
【化31】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環P<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい環を、環Q<sup>1</sup>は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環Q<sup>1</sup>上の任意の位置に置換している。〕 で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔31〕式

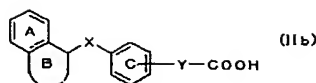
【化32】



〔式中、環P<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環を、その他の各記号は上記〔6〕と同意義を示す。〕 で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔30〕記載の剤、

〔32〕式

## 【化33】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Bは置換基を有していてもよい5ないし7員の環を、環Cは-Y-COOH基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環C上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔30〕記載の剤、

〔33〕環Pが置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい塩基性を持たない芳香族複素環である上記〔4〕、〔5〕または〔28〕記載の剤、

〔34〕環Pが置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔4〕、〔5〕または〔28〕記載の剤、

〔35〕環Pがメタ位に置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔4〕、〔5〕または〔6〕記載の剤、

〔36〕環Pの置換基が芳香環を有する置換基である上記〔4〕、〔5〕または〔28〕記載の剤、

〔37〕芳香環を有する置換基が、式

$R^1-E-$  ( $R^1$ は置換基を有していてもよい芳香環基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基である上記〔36〕記載の剤、

〔38〕-E-が結合手、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CO-、-CONH-、-N( $R^2$ )-CH<sub>2</sub>- ( $R^2$ は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)、-S-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-である上記〔37〕記載の剤、

〔39〕-E-が結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-である上記〔37〕記載の剤、

〔40〕 $R^1$ が①ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC

1-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-14アリールおよびC<sub>6</sub>-14アリール-C<sub>2</sub>-6アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基で、Eが結合手または-(CH<sub>2</sub>)<sup>m1</sup>-W<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-(m<sup>1</sup>およびm<sup>2</sup>はそれぞれ0ないし3の整数を、W<sup>1</sup>は-O-、-N(R<sup>2</sup>)-、-CO-または-CO-N(R<sup>3</sup>)-を、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)で表わされるスペーサーである上記〔37〕記載の剤、

〔41〕環Qが置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔5〕記載の剤、

〔42〕Xで示されるスペーサーが

①-X<sup>1</sup>-W<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-(X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>2</sup>は-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-または-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、または

②-W<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-W<sup>4</sup>-(X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>3</sup>およびW<sup>4</sup>はそれぞれ-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-または-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔43〕Xで示されるスペーサーが-X<sup>1</sup>-O-X<sup>2</sup>-(X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔44〕Xで示されるスペーサーが-X<sup>1</sup>-O-(X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔45〕X<sup>1</sup>が①結合手または②C<sub>1</sub>-6アルキルおよびC<sub>6</sub>-14アリールか

ら選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である上記〔44〕記載の剤、

〔46〕Xで示されるスペーサーが

①結合手、

②-X<sup>1</sup>-O- (X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、

③-N(R<sup>4</sup>)-X<sup>3</sup>-O- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

④-S-X<sup>3</sup>-O- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、

⑤-N(R<sup>4</sup>)-X<sup>3</sup>- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

⑥-CO-N(R<sup>5</sup>)- (R<sup>5</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、

⑦-X<sup>3</sup>-S- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、または

⑧-S-X<sup>3</sup>-S- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔47〕Yが-W<sup>5</sup>-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-N(R<sup>7</sup>)-または-S-を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔48〕Yが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔49〕Yが置換基を有していてもよいエチレン基である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔50〕Yが-O-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔51〕 $-Y-COOH$ が環Q、環Q<sup>1</sup>または環Cのパラ位に置換している上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔52〕Zが

(1)  $-C(R^8)(R^{8'})-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^{8''})-(R^8$ 、 $R^{8'}$  および  $R^{8''}$  はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) および-S-から選ばれる4つの基から形成される鎖、または

(2)

【化34】



と、 $-C(R^8)(R^{8'})-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^{8''})-(R^8$ 、 $R^{8'}$  および  $R^{8''}$  はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) および-S-から選ばれる2つの基から形成される鎖である上記〔29〕記載の剤、

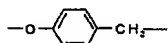
〔53〕Zが

(1)  $-(CH_2)_4-$ 、

(2)  $-O-(CH_2)_3-$ 、

(3)

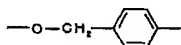
【化35】



、または

(4)

【化36】



である上記〔29〕記載の剤、

〔54〕B環が置換基を有していてもよく、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5ないし7員の環を示す上記〔32〕記載の剤、

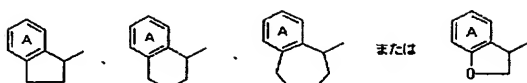
〔55〕

【化37】



が

【化38】



である上記〔32〕記載の剤、

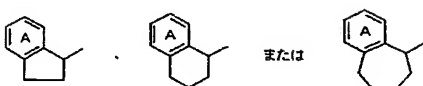
〔56〕

【化39】



が

【化40】

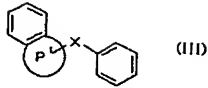


である上記〔32〕記載の剤、

〔57〕 Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、 $-O-$ または $-S-$ で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基、 $-N(R^6)-Y^1-$  ( $R^6$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)、 $-O-Y^1-$  ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す) または $-S-Y^1-$  ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す) である上記〔32〕記載の剤、

〔58〕式

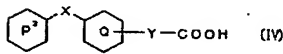
## 【化 4 1】



〔式中、Xはスペーサーを、環P1は置換基を有していてもよい環を示す。〕で表わされる骨格を有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記〔1〕記載の剤、

〔59〕式

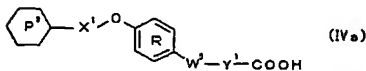
## 【化 4 2】



〔式中、環P3はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Qは-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、-Y-COOHは環Q上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、①2-エトキシ-4-[[2-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、②2-エトキシ-4-[[3-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、③2-エトキシ-4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、④4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸を除く)を含有する上記〔2〕記載の剤、

〔60〕式

## 【化 4 3】



〔式中、環P3はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Rは置換基を



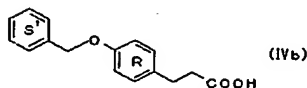
有していてもよいフェニレン基を、 $X^1$ は結合手または置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を、 $W^5$ は結合手、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-N(R^7)-$ または $-S-$ を、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子または $C_1-6$ アルキル基を、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔61〕 $X^1$ が置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基で、 $W^5$ が結合手で、 $Y^1$ が置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基である上記〔60〕記載の剤、

〔62〕 $X^1$ が置換基を有していてもよいメチレン基で、 $W^5$ が結合手で、 $Y^1$ が置換基を有していてもよいエチレン基である上記〔60〕記載の剤、

〔63〕式

【化44】



(式中、環 $S^1$ はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環 $R$ は置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。)で表わされる上記〔59〕記載の剤、

〔64〕ベンゼン環を有する置換基が、式 $R^{11}-E-$ ( $R^{11}$ は置換基を有していてもよいフェニル基を、 $E$ は結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基である上記〔59〕～〔63〕記載の剤、

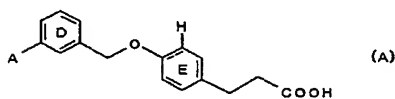
〔65〕 $-E-$ が $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ または $-C=C-$ 、好ましくは結合手、 $-O-$ または $-CH_2-O-$ である上記〔64〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔66〕 $R^{11}$ がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ヒドロキシ $-C_1-6$ アルキル、カルボキシ $-C_1-6$

アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である上記〔64〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ

〔67〕式

【化45】

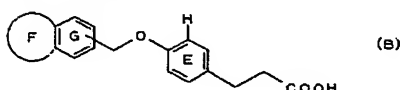


〔式中、Aは置換基（ただし、水素原子および塩素原子を除く）を、環DはA以外にさらに置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）を有していてもよいベンゼン環を、環Eは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、2-エトキシ-4-〔〔3-〔（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル）メトキシ〕フェニル〕メトキシ〕ベンゼンプロパン酸を除く）を含有する上記〔2〕記載の剤、

〔68〕Aが臭素原子である上記〔67〕記載の剤、

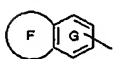
〔69〕式

【化46】



〔式中、環Fは置換基を有していてもよい環を、環Gは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Eは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。ただし

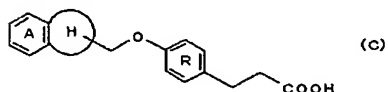
【化47】



は無置換のナフチル基、無置換の 1H-インダゾリル基および置換基を有していてもよいキノリル基を除く。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔70〕式

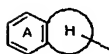
【化48】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Hは置換基を有していてもよい5員環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。〕  
で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ (ただし、3,5-ジブ  
ロモ-4-[(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸  
、4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸および4-(1H-  
インドール-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く) を含有する上記〔2〕  
記載の剤、

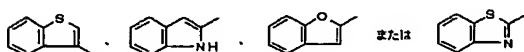
〔71〕

【化49】



が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基から選  
ばれる置換基を有していてもよい

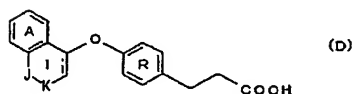
【化50】



である上記〔70〕記載の剤、

〔72〕式

【化51】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、Jは-O-、-S-、  
-CH<sub>2</sub>-または-NR<sup>12</sup>- (R<sup>12</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を  
示す) を、Kは結合手またはC<sub>1-3</sub>アルキレン基を、

【化52】

---

は単結合または二重結合を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を示  
し、環Iは置換基を有していてもよい。〕で表わされる化合物もしくはその塩ま  
たはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

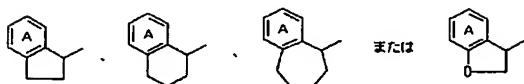
〔73〕

【化53】



が

【化54】



で、環Aの置換基が①ハロゲン原子、②C<sub>1-6</sub>アルキル基、③C<sub>1-6</sub>アルコ  
キシ基、④ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる置換基を有してい  
てもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、⑤C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基または⑥C<sub>7-15</sub>アラルキルオキシ基で、環Rの置換基がハロゲン原子である上記〔72〕記  
載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、および

〔74〕上記〔10〕、〔12〕、〔15〕または〔17〕記載の化合物もしく  
はその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤を提供する。

【0008】

本発明で用いられる化合物は、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有す  
る化合物であり、好ましくは芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体であ  
り、さらに好ましくは芳香環を2個以上含有するカルボン酸またはその誘導体で

あり、具体的には上記した化合物 (I')、化合物 (I)、化合物 (I-1)、化合物 (I-2)、化合物 (I-3)、化合物 (I-4)、化合物 (Ia)、化合物 (Ib)、化合物 (II)、化合物 (IIa)、化合物 (IIb)、化合物 (III)、化合物 (IV)、化合物 (IVa)、化合物 (IVb)、化合物 (A)、化合物 (B)、化合物 (C)、化合物 (D) である。化合物 (I-1)、化合物 (I-2)、化合物 (I-3)、化合物 (I-4) は新規化合物である。

#### 【0009】

本願明細書中、芳香環とは、芳香族炭化水素環および芳香族複素環を示す。

芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の炭化水素環が用いられ、なかでもベンゼン環が好ましく用いられる。

芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環が用いられる。上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、フラン、オキサゾール、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1又は2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環等が用いられる。なかでも、塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、例えば、チオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾ

ールなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の塩基性を持たない芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが用いられる。

### 【0010】

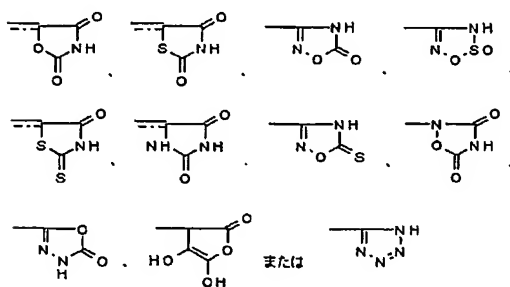
本願明細書中、カチオンを放出しうる基は、化学的に（例えば、酸化、還元あるいは加水分解などの化学反応など）または生物学的に、すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素による酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、カチオンを放出しうる基またはそれに変じ得る基であってもよい。

カチオンを放出しうる基としては、例えば、（1）カチオンを放出しうる5員の複素環基、（2）カルボキシ基、（3）スルホン酸基、（4）C<sub>1</sub>－4アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、（5）ホスホン酸基、（6）C<sub>1</sub>－4アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなど）でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、（7）C<sub>2</sub>－7アルキルスルホニルチオカルバモイル基（例、メチルスルホニルチオカルバモイル、エチルスルホニルチオカルバモイル等）または（8）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（-NH-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>）等が用いられる。

### 【0011】

上記カチオンを放出しうる5員の複素環基としては、N、O、Sから選ばれた1ないし4個を環構成原子とする5員の複素環基などが用いられ、例えば、

### 【化55】

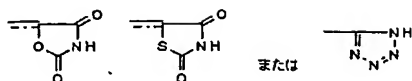


で表される基などが挙げられる。

カチオンを放出しうる基は、カチオンを放出しうる5員の複素環基が好ましく

、なかでも、

【化56】



で表される基が好ましく、特に

【化57】



で表される基が好ましい。

【0012】

式中、

【化58】



は、上記したカチオンを放出しうる基を示す

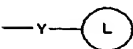
【0013】

環Pは置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Pで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

環Qは、

【化59】



または-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

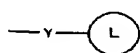
環Qで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフエン、ベンゾ [b]

〕チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

## 【0014】

環Pが有していてもよい置換基、および環Qが

## 【化60】



または $-Y-COOH$ 以外にさらに有していてもよい置換基としては、例えば、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、置換されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ アルキル）、置換されていてもよい低級（ $C_{2-6}$ ）アルケニル、置換されていてもよい低級（ $C_{2-6}$ ）アルキニル、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、置換されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ、ヒドロキシ、メルカプト、置換されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチル-シクロヘキシル-カルボニル等）、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル基、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、ホルミルアミノ、置換されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等）、置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ（例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等）、置換されていてもよい低級（ $C_1$



—6) アルコキシカルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルカルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、置換されていてもよいモノ—低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルカルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、置換されていてもよいジ—低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルカルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル、後述する式  $R^1-E$  で表わされる置換基 [例えば、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール、置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキル、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ、置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールチオ、置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルチオ、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニル、置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルカルボニル、置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニルアミノ、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニルオキシ、置換されていてもよいモノ—又はジ— $C_{6-14}$  アリールカルバモイルオキシ、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニル、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノなどを含む]、またはこれらの置換基が2個以上 (例、2〜3個) 結合した基などから選ばれる置換基 (置換基A群) が用いられる。環Pは上記した置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっ

ていてもよい。

#### 【0015】

置換基A群の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C<sub>6-14</sub>アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル」の「低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル」としては、例えばメチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>2-6</sub>）アルケニル」の「低級（C<sub>2-6</sub>）アルケニル」としては、例えばビニル、プロベニル、イソプロベニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>2-6</sub>）アルキニル」の「低級（C<sub>2-6</sub>）アルキニル」としては、例えば2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニン-1-イルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル」の「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール」の「C<sub>6-14</sub>アリール」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル」の「C<sub>7-16</sub>アラルキル」としては、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロ

ピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニリルメチル、3-ビフェニリルメチル、4-ビフェニリルメチル)などが用いられる。

#### 【0016】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>-6)アルコキシ」の「低級(C<sub>1</sub>-6)アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールオキシ」の「C<sub>6</sub>-14アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシ」の「C<sub>7</sub>-16アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>-6)アルキルチオ」の「低級(C<sub>1</sub>-6)アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールチオ」の「C<sub>6</sub>-14アリールチオ」としては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキルチオ」の「C<sub>7</sub>-16アラルキルチオ」としては、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

#### 【0017】

置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルボニルの「C<sub>6</sub>-14アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが用いられる。

置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキル-カルボニルの「C<sub>7</sub>-16アラルキル-カルボニル」としては、例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロ

ピオニルなどが用いられる。

置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニルの「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル」としては例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが用いられる。

置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルアミノの「C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルアミノ」としては、例えば、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなどが用いられる。

置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシの「C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシなどが用いられる。

置換されていてもよいモノ-又はジ-C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイルオキシの「モノ-又はジ-C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが用いられる。

置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルの「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが用いられる。

置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルフィニルの「C<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル」としては、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが用いられる。

置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノの「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノ」としては、例えば、フェニルスルホニルアミノなどが用いられる。

#### 【0018】

これら「低級アルキル基」、「低級アルケニル」、「低級アルキニル」、「低

級アルコキシ」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキル-カルボニルアミノ」、「低級アルコキシ-カルボニルアミノ」、「低級アルキルスルホニルアミノ」、「低級アルキル-カルボニルオキシ」、「低級アルコキシ-カルボニルオキシ」、「モノ-低級アルキル-カルバモイルオキシ」、「ジ-低級アルキル-カルバモイルオキシ」の置換基として、例えばハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノ-又はジ-5ないし7員複素環基（例、フリル、ピリジル、チエニル等で、該複素環基はハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル、モノ-又はジ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルアミノ、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ-カルボニル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルチオ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルフィニル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルバモイル、ジ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい）、モノ-又はジ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルアミノ、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ-カルボニル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルチオ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルフィニル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノ-又はジ-5ないし7員

複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等) などから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基が用いられる。

#### 【0019】

これら「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」、「C<sub>6-14</sub>アリールオキシ」、「C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ」、「C<sub>6-14</sub>アリールチオ」、「C<sub>7-16</sub>アラルキルチオ」、「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-カルボニルアミノ」、「C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルアミノ」、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノ」、「C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシ」、「モノー又はジ- C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイルオキシ」、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル」、「C<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル」、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノ」の置換基として、例えばハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、C<sub>6-14</sub>アリール (該 C<sub>6-14</sub>アリールはハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキル、モノー又はジ-低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルアミノ、モノー又はジ- C<sub>6-14</sub>アリールアミノ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ-カルボニル、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルチオ、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルスルフィニル、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキル-カルバモイル、ジ-低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい)、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ (該 C<sub>6-14</sub>アリールオキシはハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキル、モノー又はジ-低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルアミノ、モノー又はジ- C<sub>6-14</sub>アリールアミノ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ-カルボニル、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルチオ、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルスルフィ

ニル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルーカルバモイル、ジー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルーカルバモイル、モノー又はジー C<sub>6</sub>-14 アリールーカルバモイルなどで置換されていてもよい)、C<sub>7</sub>-16 アラルキルオキシ (該 C<sub>7</sub>-16 アラルキルオキシはハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキル、モノー又はジー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルアミノ、モノー又はジー C<sub>6</sub>-14 アリールアミノ、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルコキシ、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルコキシーカルボニル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルチオ、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルスルフィニル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルーカルバモイル、ジー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルーカルバモイル、モノー又はジー C<sub>6</sub>-14 アリールーカルバモイルなどで置換されていてもよい)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含むモノー又はジー 5 ないし 7 員複素環基 (例、フリル、ピリジル、チエニル等で、該複素環基はハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルアミノ、モノー又はジー C<sub>6</sub>-14 アリールアミノ、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルコキシ、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルコキシーカルボニル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルチオ、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルスルフィニル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルーカルバモイル、ジー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルーカルバモイル、モノー又はジー C<sub>6</sub>-14 アリールーカルバモイルなどで置換されていてもよい)、モノー又はジー低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルアミノ、モノー又はジー C<sub>6</sub>-14 アリールアミノ、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル、上記した置換されていてもよい低級 (C<sub>1</sub>-6) アルコキシ、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルコキシーカルボニル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルチオ、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルスルフィニル、低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カ

ルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5ないし7員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等) などから選ばれる1ないし5個の置換基が用いられる。

#### 【0020】

置換基A群の「 $C_{6-14}$  アリール基」および「 $C_{7-16}$  アラルキル基」の置換基としては、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよい $C_{3-8}$  シクロアルキル、上記した置換されていてもよい低級アルコキシ、上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ、上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよい $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級アルキル-カルバモイル、ジ-低級アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5ないし7員複素環カルバモイルなどから選ばれる1ないし5個の置換基が用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよい $C_{3-8}$  シクロアルキル、上記した置換されていてもよい $C_{6-14}$  アリール、上記した置換



されていてもよい低級アルコキシ、上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ、上記した置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールチオ、上記した置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルチオ、上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル、上記した置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、上記した置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級アルキル-カルバモイル、ジ-低級アルキル-カルバモイル、モノー又はジ-C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5ないし7員複素環カルバモイルなどで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基、好ましくは (i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環基又は (iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基などが用いられ、なかでも5員芳香族複素環基が好ましく用いられる。具体的には、例えばチエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル）、キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル）、インドリル（例、1-インドリル、2-インド

リル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、(例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フラニル(例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)などの芳香族複素環基、例えばピロリジニル(例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル(例、2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル(例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル(例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが用いられる。

#### 【0021】

置換基A群の「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルケニル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルキニル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール、置換されていてもよい複素環基などで置換されていてもよいカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えばカルバモイル、チオカルバモイル、モノ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、C<sub>1</sub>-6アルキル(C<sub>1</sub>-6アルコキシ)-カルバモイル(例、メチル(メトキシ)カルバモイル、エチル(メトキシ)カルバモイル)、モノ-又はジ-C<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノ-又はジ-5ないし7員複素環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、5ないし7員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル)などが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいアミノ」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール、上記した置換されていてもよい低級アルコキシなどから選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノが用いられる。

#### 【0022】

環Pの置換基としては、芳香環を有する置換基が好ましい。具体的には、式R<sup>1</sup>-E-(R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香環基を、Eは結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基などが用いられる。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「芳香環基」としては、芳香族炭化水素環基および芳香族複素環基が用いられる。

芳香族炭化水素環基としては、フェニル基、ナフチル基などのC<sub>6</sub>-14アリール基が用いられ、なかでもフェニル基が好ましく用いられる。

芳香族複素環基としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)芳香族複素環基、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環基、又は(ii)7ないし10員芳香族複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられ、なかでも単環式芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えばチエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル)、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピ

ラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル)、インドリル(例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、(例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フラニル(例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)などが用いられる。

#### 【0023】

R<sup>1</sup>で示される「芳香環基」の「置換基」としては、前記したA群から選ばれる置換基が用いられる。

R<sup>1</sup>としては、①ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-6アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基)または②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-14アリールおよびC<sub>6</sub>-14アリール-C<sub>2</sub>-6アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基(例えば、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル)など)が好ましい。

#### 【0024】

Eで示されるスペーサーとしては、置換基を有していてもよいアルキレン基または置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルキレン基またはアルケニレン基の中の一C-が一O-、一N-または一S-で置換されていてもよい基が

用いられる。アルキレン基またはアルケニレン基の中の—C—が—O—、—N—または—S—に置換される位置は、アルキレン基またはアルケニレン基の末端または鎖中の何れであってもよい。

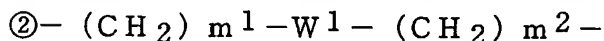
Eで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えばC<sub>1-13</sub>アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなど）が用いられ、なかでもC<sub>1-6</sub>アルキレン基が好ましい。

Eで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルケニレン基」の「アルケニレン基」としては、例えばC<sub>2-13</sub>アルケニレン基（例、ビニル、プロベニル、イソプロベニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル）が用いられ、なかでもC<sub>2-6</sub>アルケニレン基（例、ビニル、プロベニル、イソプロベニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル）が好ましい。

「アルキレン基」または「アルケニレン基」の置換基としては、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）、オキシ基などが好ましく用いられ、なかでもオキシ基が好ましい。

#### 【0025】

具体的には、Eとしては、①結合手、または



( $m^1$ および $m^2$ はそれぞれ0ないし3の整数を、 $\text{W}^1$ は—O—、—N( $\text{R}^2$ )—、—S—、—CO—または—CO—N( $\text{R}^3$ )—を、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はそれぞれ水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)で表わされるスペーサーが好ましく、なかでも

①結合手、

②—(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>1</sup></sub>—W<sup>1</sup>—(各記号は前記と同意義を示す)で表わされるスペーサー、

③—W<sup>1</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>2</sup></sub>—(各記号は前記と同意義を示す)で表わされるスペーサーなどが好ましい。

$m^1$ としては、0または1が好ましい。

$m^2$ としては、0または1が好ましい。

$m^1$ と $m^2$ の組み合わせとしては、両者が0の場合、一方が0で他方が1の場合が好ましい。

$R^2$ および $R^3$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

特に、Eとしては、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(R^2)-CH_2-$  ( $R^2$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、 $-S-CH_2-$ または $-CH=CH-$ が好ましく、特に結合手、 $-O-$ または $-CH_2-O-$ が好適である。

環Pがベンゼン環の場合、メタ位に置換基を有している場合が好ましい。

#### 【0026】

XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、前記したEで示されるスペーサーと同様に、「置換基を有していてもよいアルキレン基または置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルキレン基またはアルケニレン基の中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されていてもよい基」が用いられ、なかでも「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基の中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されていてもよい基」が好ましい。

$X_a$ はアルキレン基以外のスペーサーを示し、「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されている基」または「置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルケニレン基中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されていてもよい基」が用いられ、なかでも「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されている基」が好ましい。具体的には、前記したEで示されるスペーサーのうち、アルキレン基以外のものが用いられる。

Xまたは $X_a$ で示されるスペーサーとしては、

① $-X^1-W^2-X^2-$  ( $X^1$ および $X^2$ はそれぞれ結合手または置換基を有し

ていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>2</sup>は-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-、-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、または

②-W<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-W<sup>4</sup>- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>3</sup>およびW<sup>4</sup>はそれぞれ-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-または-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)が好ましい。

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基」の「C<sub>1</sub>-6アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンのC<sub>1</sub>-4アルキレン基が好ましい。

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>で示されるC<sub>1</sub>-6アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

W<sup>2</sup>としては、-O-などが好ましい。

W<sup>3</sup>およびW<sup>4</sup>としては、-S-などが好ましい。

なかでもXまたはX<sub>a</sub>で示されるスペーサーとしては、-X<sup>1</sup>-O-X<sup>2</sup>- (X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)が好ましく、特に-X<sup>1</sup>-O- (X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)が好適である。

X<sup>1</sup>としては、結合手、またはC<sub>1</sub>-6アルキルおよびC<sub>6</sub>-14アリールから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基(特に、C<sub>1</sub>-4アルキレン基)が好ましい。

X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>の組み合わせとしては、両者が結合手の場合、一方が結合手の場合が好ましい。

より具体的には、XまたはX<sub>a</sub>で示されるスペーサーとしては、

①結合手、

②-X<sup>1</sup>-O- (X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、

- ③ $-N(R^4)-X^3-O-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を、 $R^4$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す)、
- ④ $-S-X^3-O-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)、
- ⑤ $-N(R^4)-X^3-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を、 $R^4$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す)、
- ⑥ $-CO-N(R^5)-$  ( $R^5$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す)、
- ⑦ $-X^3-S-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)、または
- ⑧ $-S-X^3-S-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)などが好ましい。

$X^a$ としては、特に $-O-$ が好ましい。

#### 【0027】

$Y$ としては、 $-W^5-Y^1-$  ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を、 $W^5$ は結合手、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-N(R^7)-$ または $-S-$ を、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す)などが好ましい。

$Y^1$ で示される「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基」の「 $C_1-6$ アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンの $C_1-4$ アルキレン基が好ましい。

$R^6$ および $R^7$ で示される $C_1-6$ アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

$W^5$ としては、結合手または $-O-$ が好ましく、特に結合手が好ましい。

特に $Y$ としては、①置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基または② $-O-Y^1-$  ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)が好ましく、なかでも置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基(例、メチレン、エチレン、プロピレン)が好ましく、特に置換基を有していてもよいエ



チレン基が好適である。また  $C_{1-6}$  アルキレン基は無置換の場合が好ましい。

$-Y-COOH$  は環 Q、環  $Q^1$  または環 C 上の任意の位置に結合していてもよいが、環 Q、環  $Q^1$  または環 C がベンゼン環（フェニル基）の場合、パラ位に結合しているのが好ましい。

#### 【0028】

環 R は置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。環 R で示されるフェニレン基が有していてもよい置換基としては、前記した環 P が有していてもよい置換基と同様のものが用いられ、なかでも  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシなどが好ましく用いられる。

環 S は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環 S で示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した環 P が有していてもよい置換基と同様のものが用いられ、なかでも  $C_{1-6}$  アルキルなどが好ましく用いられる。

#### 【0029】

Z は 4 個の結合手から形成される鎖を示す。Z で示される鎖としては、

(1)  $-C(R^8)(R^{8'})-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^{8''})-(R^8, R^{8'} \text{ および } R^{8''} \text{ はそれぞれ水素原子または } C_{1-6} \text{ アルキル基を示す})$  および  $-S-$  から選ばれる 4 つの基から形成される鎖、または

(2)

#### 【化 61】



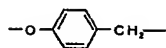
と、 $-C(R^8)(R^{8'})-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^{8''})-(R^8, R^{8'} \text{ および } R^{8''} \text{ はそれぞれ水素原子または } C_{1-6} \text{ アルキル基を示す})$  および  $-S-$  から選ばれる 2 つの基から形成される鎖などが用いられ、具体的には、

(1)  $-(CH_2)_4-$ 、

(2)  $-O-(CH_2)_3-$ 、

(3)

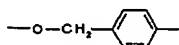
## 【化 6 2】



、または

(4)

## 【化 6 3】



などが用いられる。

## 【0030】

環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Aで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

環P 1 および環P 2 は置換基を有していてもよい環を示す。

環P 1 および環P 2 で示される環としては、炭素環または複素環が用いられる。

炭素環としては、(1) シクロペンタン、シクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環、(2) ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の芳香族炭化水素環が用いられ、なかでもシクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環が好ましく用いられる。

複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)の複素環、(i) 5ないし14員、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環または(iii) 7ないし10員複素架橋環などが用いられる。

上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、フラン、オキサゾール、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、ピロー

ル、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

環P<sup>1</sup>および環P<sup>2</sup>としては、炭素環が好ましく、なかでもシクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環が好ましい。

環P<sup>1</sup>および環P<sup>2</sup>で示される環が有していてもよい置換基としては、前記し

た環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【0031】

環Q<sup>1</sup>は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Q<sup>1</sup>で示される芳香環としては、環Qで示される芳香環と同様のものが用いられるが、なかでもベンゼン環などの芳香族炭化水素環が好ましい。

環Q<sup>1</sup>で示される環が-Y-COOH以外に有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【0032】

環Bは置換基を有していてもよい5ないし7員の環を示す。

環Bで示される5ないし7員環としては、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし7員の環などが用いられる。なかでも5ないし7員の炭素環が好ましい。

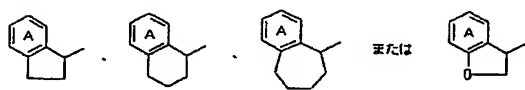
特に、

【化64】



としては、

【化65】



が好ましく、特に

【化66】



が好ましい。

環Bで示される5ないし7員環が有していてもよい置換基としては、前記した

環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

#### 【0033】

環P<sup>3</sup>はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を示す。

環P<sup>3</sup>で示される芳香環としては、環Pで示される芳香環と同様のものが用いられ、なかでもベンゼン環が好ましい。

環S<sup>1</sup>はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を示す。

環S<sup>1</sup>はベンゼン環を有する置換基以外に、さらに置換基を有していてもよい。該置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられ、なかでもC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましい。

環P<sup>3</sup>で示される芳香環および環S<sup>1</sup>で示されるベンゼン環が有する「ベンゼン環を有する置換基」としては、例えば、R<sup>11</sup>-E-（R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基などが用いられる。

R<sup>11</sup>で示される「フェニル基」または「インダニル基」の「置換基」としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられる。

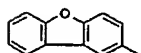
R<sup>11</sup>としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>6-14</sub>アリールオキシおよびC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基などが好ましく、なかでもハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>6-14</sub>アリールオキシおよびC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

#### 【0034】

$R^{11}-E-$ のEは前記と同意義を示し、前記の $R^1-E-$ のEとして例示した好ましい基と同様のものが好ましく、なかでも結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-C=C-$ などが好ましく、特に結合手、 $-O-$ または $-CH_2-O-$ が好ましい。

$R^{11}$ が環 $S^1$ と共に形成する環としては、例えば、

【化67】



などが用いられる。

【0035】

環Cは $-Y-COOH$ 基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

環Cで示されるベンゼン環が $-Y-COOH$ 以外に有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

Aは置換基（ただし、水素原子および塩素原子を除く）を示す。

Aで示される置換基（水素原子および塩素原子を除く）としては、前記の置換基A群の置換基（ただし、塩素原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシを除く）が用いられ、なかでも臭素原子が好ましい。

環DはA以外にさらに置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）を有していてもよいベンゼン環を示す。

環Dで示されるベンゼン環がA以外に有していてもよい置換基（ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）としては、前記の置換基A群の置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）が用いられる。

環Eは置換基を有していてもよいフェニレン基を示し、環Rで示される「置換基を有していてもよいフェニレン基」と同様のものが用いられる。ただし、 $-H$ で示される位置には、置換基を有しない。

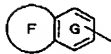
環Fは置換基を有していてもよい環を示し、環 $P^1$ で示される「置換基を有していてもよい環」と同様のものが用いられる。

環Gは置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、環Aで示される「置換基

を有していてもよいベンゼン環」と同様のものが用いられる。

なお、

【化68】



は、無置換のナフチル基、無置換の1H-インダゾリル基および置換基を有していてもよいキノリル基を除く。

【0036】

環Hは置換基を有していてもよい5員環を示す。

環Hで示される5員環としては、5員の炭素環または複素環が用いられる。

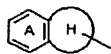
5員の炭素環としては、シクロペンタンなどが用いられる。

5員の複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5員の複素環などが用いられる。具体的には、チオフェン、ジヒドロチオフェン、フラン、ジヒドロフラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジアゾール、チアジアゾール等が挙げられる。

環Hとしては、チオフェン、ピロールなどが好ましい。

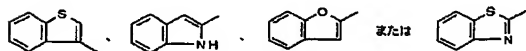
環Hで示される5員環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【化69】



としては、ハロゲン原子（例、塩素原子）およびハロゲン化されていてもよいC1-6アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）から選ばれる置換基を有していてもよい

【化70】



などが好ましく用いられる。

【0037】

Jは—O—、—S—、—CH<sub>2</sub>—または—NR<sup>12</sup>—（R<sup>12</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>—6アルキル基を示す）を示す。

R<sup>12</sup>で示されるC<sub>1</sub>—6アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

Kは結合手またはC<sub>1</sub>—3アルキレン基を示す。

Kで示されるC<sub>1</sub>—3アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレンが用いられる。

Kとしては、結合手またはメチレンが好ましい。

【化71】

---

は単結合または二重結合を示す。

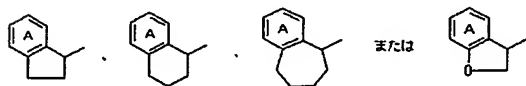
環Iが有していてもよい置換基としては、置換基A群の置換基と同様のものが用いられる。

【化72】



としては、

【化73】



などが好ましい。この場合の環Aの置換基としては、①ハロゲン原子、②C<sub>1</sub>—6アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、③C<sub>1</sub>—6アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、④ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）およびC<sub>1</sub>—6アルキル（例、メチル、エチル、プロピル）から選ばれる置



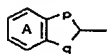
換基を有していてもよいC<sub>6</sub>－14アリール基（例、フェニル、ナフチル）、⑤C<sub>6</sub>－14アリールオキシ基（例、フェニルオキシ）または⑥C<sub>7</sub>－15アラルキルオキシ基（例、ナフチルオキシ）が、環Rの置換基としてはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）が好ましい。

## 【0038】

pおよびqはそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を示す。

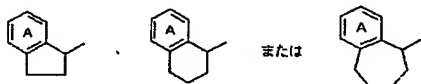
炭素数0ないし4の炭素鎖としては、結合手またはC<sub>1</sub>－4アルキレン基（例、メチレン、エチレンなど）などが用いられ、なかでもC<sub>1</sub>－4アルキレン基（例、メチレン、エチレンなど）が好ましく、とりわけメチレン、エチレンが好ましく、特にメチレンが好ましい。

## 【化74】



としては、

## 【化75】



などが好ましい。

炭素数0ないし4の炭素鎖が有していてもよい置換基としては、前記の置換基A群の置換基が用いられる。

Rは水素原子または置換基を示すが、水素原子が好ましい。

Rで示される置換基としては、前記の置換基A群の置換基が用いられる。

環Rに結合している－CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOHはRと共に点線で示される環を形成していてもよい。

点線で示される環としては、環Bで示される「置換基を有していてもよい5ないし7員の環」などが用いられる。

## 【0039】

環Mは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Mで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

環Nは置換基を有していてもよい5員複素環を示す。

環Nで示される5員複素環としては、例えば、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1ないし3個含む5員の複素環などが用いられ、具体的には、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ピラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどが用いられる。

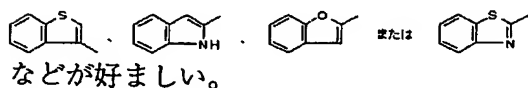
環Nで示される5員複素環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

#### 【化76】



としては、ハロゲン原子（例、塩素原子）およびハロゲン化されていてもよいC1-6アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）から選ばれる置換基を有していてもよい

#### 【化77】

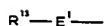


などが好ましい。

環Eとしては、無置換のフェニレン基が好ましい。

環S<sup>2</sup>は、

#### 【化78】



で示される置換基以外に、さらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

環S<sup>2</sup>がさらに有していてもよい置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられるが、無置換の場合が好ましい。

R<sup>13</sup>は置換基を有していてもよいチアゾリル基を示す。

チアゾリル基としては、2-チアゾリル基が好ましい。

チアゾリル基が有していてもよい置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられるが、なかでも前記した置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、前記した置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましく、特に無置換のC<sub>6-14</sub>アリール基（例、フェニル）またはC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル基）が好ましい。

E<sup>1</sup>は結合手またはスペーサーを示す。

E<sup>1</sup>で示されるスペーサーとしては、前記したEで示されるスペーサーと同様のものが用いられる。

E<sup>1</sup>としては、例えば、

①結合手、

②-(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>1</sup></sup>-W<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>2</sup></sup>-

(<sup>m<sup>1</sup></sup>、<sup>m<sup>2</sup></sup>、W<sup>1</sup>は前記と同意義を示す)で表わされるスペーサーが好ましく、なかでも

①結合手、

②C<sub>1-6</sub>アルキレン基、

③-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>2</sup></sup>-(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を、<sup>m<sup>2</sup></sup>は0ないし3の整数を示す)、

④-S-(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>2</sup></sup>-(<sup>m<sup>2</sup></sup>は0ないし3の整数を示す)などが好ましく、特に、

①-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>2</sup></sup>-(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を、<sup>m<sup>2</sup></sup>は0ないし3の整数を示す)、

②-S-(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>2</sup></sup>-(<sup>m<sup>2</sup></sup>は0ないし3の整数を示す)などが好ましい。

R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、なかでもC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましい。

R<sup>14</sup>で示されるC<sub>1-6</sub>アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられ、なかでもメチルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル基が好ましい。

<sup>m<sup>2</sup></sup>としては、1ないし3の整数が好ましく、特に1が好ましい。

## 【0040】

化合物(IIb)においては、Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、 $-O-$ または $-S-$ で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基、 $-N(R^4)-Y^1-$ ( $R^4$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)、 $-O-Y^1-$ ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)または $-S-Y^1-$ ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)で、環Bが5ないし7員の炭素環である場合が好ましい。

## 【0041】

化合物(IVa)においては、環P3が、 $R^{11}-E-$ ( $R^{11}$ は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基を有していてもよいベンゼン環を含む置換基を有するベンゼン環である場合が好ましい。Eとしては、結合手、 $-O-$ または $-CH_2-O-$ が好ましい。 $R^{11}$ としては、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

$X^1$ としては、 $C_1-6$ アルキルや $C_6-14$ アリールなどの置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基(特に、メチレン基)が好ましい。

$W^5$ としては、結合手が好ましい。

$Y^1$ としては、置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基(特に、エチレン基)が好ましい。

環Rとしては、 $C_1-6$ アルコキシを有していてもよいフェニレン基が好ましい。

## 【0042】

化合物(IVb)においては、環S1が、 $R^{11}-E-$ ( $R^{11}$ は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基を有していてもよいベンゼン環を含む置換基を有するベンゼン環である場合が好ましい。Eとしては、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(R^2)-CH_2-$ ( $R^2$ は水素原子または

C<sub>1</sub>–6 アルキル基を示す)、–S–CH<sub>2</sub>–または–CH=CH–が好ましく、なかでも結合手、–O–または–CH<sub>2</sub>–O–が好ましい。R<sup>11</sup>としては、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキル、ヒドロキシ–C<sub>1</sub>–6 アルキル、カルボキシ–C<sub>1</sub>–6 アルキルカルボニルアミノ–C<sub>1</sub>–6 アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルコキシ、C<sub>6</sub>–14 アリール、C<sub>6</sub>–14 アリールオキシおよびC<sub>7</sub>–16 アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基が好ましく、なかでもハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルコキシ、C<sub>6</sub>–14 アリール、C<sub>6</sub>–14 アリールオキシおよびC<sub>7</sub>–16 アラルキルオキシから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

## 【0043】

化合物 (A) においては、A が臭素原子である場合が好ましい。

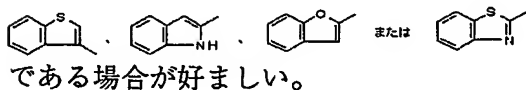
化合物 (C) においては、

## 【化79】



が、ハロゲン原子 (例、塩素原子) およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) から選ばれる置換基を有していてもよい

## 【化80】



である場合が好ましい。

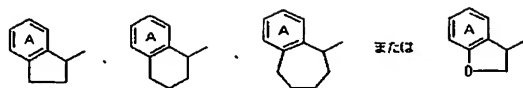
化合物 (D) においては、

## 【化81】



が

## 【化 8 2】

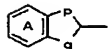


で、環Aの置換基が①ハロゲン原子、②C<sub>1</sub>－6アルキル基、③C<sub>1</sub>－6アルコキシ基、④ハロゲン原子およびC<sub>1</sub>－6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>－14アリール基、⑤C<sub>6</sub>－14アリールオキシ基または⑥C<sub>7</sub>－15アラルキルオキシ基で、環Rの置換基がハロゲン原子である場合が好ましい。

## 【0044】

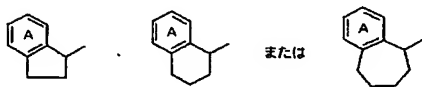
化合物(I-1)においては、

## 【化 8 3】



が

## 【化 8 4】



である場合が好ましい。

環Aが有していてもよい置換基としては、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)C<sub>1</sub>－6アルキル基(例、メチルなどのC<sub>1</sub>－3アルキル基)、(3)C<sub>1</sub>－6アルコキシ基(例、メトキシなどのC<sub>1</sub>－3アルコキシ基)、(4)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)、C<sub>1</sub>－6アルキル(例、メチルなどのC<sub>1</sub>－3アルキル)またはC<sub>1</sub>－6アルコキシ(例、メトキシなどのC<sub>1</sub>－3アルコキシ)で置換されていてもよいC<sub>6</sub>－14アリール基(例、フェニル基)、(5)C<sub>6</sub>－14アリールオキシ基(例、フェノキ

シ基) または (6) C<sub>7-16</sub> アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基) が好ましい。

環Rが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) またはC<sub>1-6</sub> アルキル基 (例、メチルなどのC<sub>1-3</sub> アルキル基) が好ましいが、環Rは無置換の場合がより好ましい。

Rとしては、水素原子が好ましい。

Xaで示されるスペーサーとしては、酸素原子が好ましい。

#### 【0045】

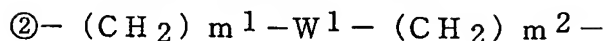
化合物 (I-2) においては、ベンゼン環を有する置換基が、式 R<sup>11</sup>-E- (R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基である場合が好ましい。

環S<sup>1</sup>はさらにC<sub>1-6</sub> アルキル基で置換されていてもよく、R<sup>11</sup>は環S<sup>1</sup>と環を形成していてもよい。

R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基であるが、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

R<sup>11</sup>としては、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル (例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、カルボキシ-C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル (例、カルボキシエチルカルボニルアミノメチル)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>6-14</sub> アリール、C<sub>6-14</sub> アリールオキシおよびC<sub>7-16</sub> アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基が好ましく、なかでもハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル (例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、カルボキシ-C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル (例、カルボキシエチルカルボニルアミノメチル)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>6-14</sub> アリール、C<sub>6-14</sub> アリールオキシおよびC<sub>7-16</sub> アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

Eとしては、①結合手、または



( $m^1$  および  $m^2$  はそれぞれ 0 ないし 3 の整数を、 $W^1$  は  $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$  または  $-CO-N(R^3)-$  を、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を示す) で表わされるスペーサーが好ましく、なかでも

①結合手、

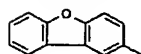
②  $-(CH_2)_{m^1}-W^1-$  (各記号は前記と同意義を示す) で表わされるスペーサー、

③  $-W^1-(CH_2)_{m^2}-$  (各記号は前記と同意義を示す) で表わされるスペーサーなどが好ましく、特に結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$  または  $-C=C-$  がより好ましい。

環  $S^1$  はさらに  $C_{1-6}$  アルキル基などで置換されていてもよい。

$R^{11}$  が環  $S^1$  と共に形成する環としては、

【化 85】



などが好ましいが、 $R^{11}$  が環  $S^1$  と共に環を形成しない場合が好ましい。

環  $R$  が有していてもよい置換基としては、 $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基) などが好ましい。

$R$  としては、水素原子が好ましい。

【0046】

化合物 (I-3) においては、

【化 86】

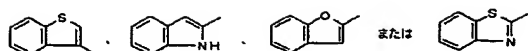


が、ハロゲン原子 (例、塩素原子) およびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) から選ばれる置換基を有してい



てもよい

【化87】



である場合が好ましい。

環Eとしては、無置換のフェニレン基が好ましい。

Rとしては、水素原子が好ましい。

【0047】

化合物(I-4)においては、

環S<sup>2</sup>としては、ベンゼン環が好ましい。

環Rとしては、無置換のフェニル基が好ましい。

R<sup>13</sup>としては、C<sub>6-14</sub>アリール(例、フェニル)およびC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル)から選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基(例、2-チアゾリル基)が好ましい。

E<sup>1</sup>としては、-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-または-S-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を、<sup>m2</sup>は0ないし3の整数を示す)が好ましく、なかでも-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-が好ましい。

R<sup>14</sup>としては、メチル、エチル、プロピルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。

<sup>m2</sup>としては、1ないし3の整数が好ましく、特に1が好ましい。

Rとしては、水素原子が好ましい。

【0048】

さらに、本発明で用いられる化合物としては、特開2002-265457号、特開2002-212171号、特開2001-226350号、特開2001-199971号、特開2000-198772号、特開2000-80086号、特開2000-34266号、特開平09-323983号、特開平08-311065号などに記載の化合物を用いることもできる。

本発明で用いられる化合物の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等

のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

#### 【0049】

本発明の化合物（I'）、（I）、化合物（I-1）、化合物（I-2）、化合物（I-3）、化合物（I-4）、化合物（Ia）、化合物（Ib）、化合物（II）、化合物（IIa）、化合物（IIb）、化合物（III）、化合物（IV）、化合物（IVa）、化合物（IVb）、化合物（A）、化合物（B）、化合物（C）、化合物（D）またはその塩（以下、本発明の化合物（I）と略記する場合がある）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を

起こして本発明の化合物 (I) に変化する化合物をいう。

本発明の化合物 (I) のプロドラッグとしては、本発明の化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、本発明の化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 本発明の化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、本発明の化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 本発明の化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、本発明の化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) ; 等が挙げられ、なかでも本発明の化合物 (I) のカルボキシ基がメチル、エチルなどの C<sub>1</sub>-6 アルキル基でエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明の化合物 (I) から製造することができる。

また、本発明の化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で本発明の化合物 (I) に変化するものであってもよい。

#### 【0050】

以下に、本発明の化合物またはその塩の製造法を説明する。

本発明の化合物 (I-1)、化合物 (I-2)、化合物 (I-3) および化合物 (I-4) の製造法について以下に述べる。

以下の反応式における略図中の化合物の各記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩として

は、例えば上記した本発明で用いられる化合物の塩と同様のものなどが挙げられる。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなど）により容易に精製することもできる。

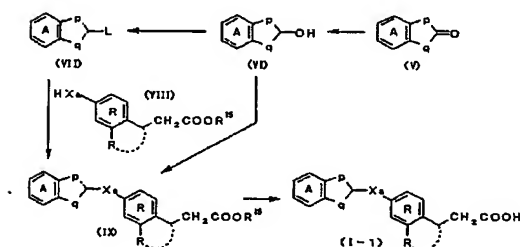
本発明の化合物（I-1）は、例えば以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物（V）、（VI）、（VII）および（VIII）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

#### 【0051】

反応式1

【化88】



#### 【0052】

化合物（VI）は、化合物（V）のカルボニル基を還元することにより製造することができる。

還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルスズなどの金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボランなどのアルキルボラン類、ジボラン、亜鉛、アルミニウム、スズ、鉄などの金属類、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属/液体アンモニア（バーチ還元）などが挙げられる。還元剤の使用量は、例え

ば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (V) 1 モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物 (V) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、金属類の場合約 1 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素などが用いられる。ルイス酸の使用量は化合物 (V) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒などが用いられる。触媒の使用量は化合物 (V) 1 モルに対して約 5 ないし約 1000 重量%、好ましくは約 10 ないし約 300 重量%である。ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約 1 時間ないし約 100 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 50 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 120℃、好ましくは約 0 ないし約 8

0℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

### 【0053】

化合物(VII)〔式中、Lは脱離基を示す〕は、化合物(VI)のヒドロキシ基を「脱離基」に変換することにより製造することができる。

Lで示される「脱離基」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなどのハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—10アリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—10アリールスルホニルオキシ基」としては、例えばメチル、エチルなどのC<sub>1</sub>—6アルキル基、例えばメトキシ、エトキシなどのC<sub>1</sub>—6アルコキシ基およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシなどのC<sub>6</sub>—10アリールスルホニルオキシ基などが挙げられ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

Lで示される「脱離基」がハロゲン原子の場合、ハロゲン化に使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リンなどのハロゲン化リン類、オキサリルクロリドなどのオキサリルハライド類、ホスゲンなどが挙げられる。化合物(VI) 1モルに対してハロゲン化剤を約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.2ないし約10モル用いる。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。化合物(VI) 1モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-10ないし約200℃、好ましくは約-10ないし約120℃である。

Lで示される「脱離基」がハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ基の場合、スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニルなどのハロゲン化C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化C<sub>6</sub>-10アリールスルホニルなどが挙げられる。化合物(VI) 1モルに対してスルホニル化剤を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

#### 【0054】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルア

ミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。化合物 (VI) 1 モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-30ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

化合物 (IX) [式中、R<sup>15</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す] は、Xが酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物 (VII) と化合物 (VIII) とを塩基の存在下で縮合することにより製造することができる。

R<sup>15</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は上記置換基A群の「置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル」、「置換されていてもよい低級(C<sub>2</sub>-6)アルケニル」、「置換されていてもよい低級(C<sub>2</sub>-6)アルキニル」、「置換されていてもよい低級(C<sub>2</sub>-6)アルキニル」、「置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル」、「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリアル」および「置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキル」などが好ましい。

R<sup>15</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基は、上記置換基群Aなどが好ましい。R<sup>13</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合各置換基は同一または異なってもよい。

#### 【0055】

本反応で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭



酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基は、化合物 (IX) 1 モルに対して約 1 ~ 10 モル、好ましくは約 1 ~ 3 モル用いる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 20 分ないし約 6 時間である。反応温度は通常約 -50 ないし約 150℃、好ましくは約 -20 ないし約 100℃である。

#### 【0056】

化合物 (IX) は、X a が酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物 (VI) と化合物 (VIII) とを所望により脱水剤の存在下で縮合することによっても製造する

ことができる。

本反応に用いてもよい脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、アルミナ、二酸化ナトリウム、オキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてもよい。これら酸および塩基は、化合物(VIII) 1モルに対して約0.1~10モル、好ましくは約0.1~5.0モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常30分~24時間、好ましくは30分~5時間である。反応温度は通常0~200℃、好ましくは0~150℃である。

#### 【0057】

化合物(IX)は、Xaが酸素原子の場合、化合物(VI)と化合物(VIII)とを光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、1-27頁)を利用して縮合することによっても製造することができる。

該反応は、化合物(VIII)と化合物(VI)とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシレート類などおよびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

化合物(VI)の使用量は、化合物(VIII) 1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「アゾジカルボキシレート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物 (VIII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 5 分ないし約 48 時間、好ましくは約 10 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 200℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。

#### 【0058】

化合物 (I-1) は、酸あるいは塩基を用いて化合物 (IX) のエステル基を加水分解することにより製造される。酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。アルカリ加水分解には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが用いられる。これら酸および塩基は、化合物 (IX) 1 モルに対して約 0.5~10 モル、好ましくは約 0.5~6 モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノ

ール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

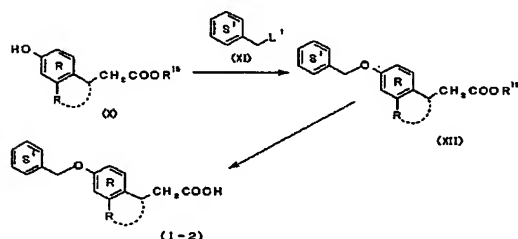
反応時間は通常10分～60時間、好ましくは10分～12時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～120℃である。

#### 【0059】

本発明の化合物(I-2)は、例えば以下の反応式2で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

#### 反応式2

#### 【化89】



#### 【0060】

化合物(X)および(XI)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物(XII)は、化合物(X)と化合物(XI)〔式中、L<sup>1</sup>は脱離基を示す〕とを縮合することによって製造することができる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」としては、Lで示される「脱離基」と同様なものあるいはヒドロキシ基などが挙げられる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」がヒドロキシ基の場合、化合物(VI)から化合物(IX)を製造する方法と同様の方法により、化合物(X)と化合物(XI)から化合物(XII)を製造することができる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニルオキシ基あるいは置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> - 10アリールスルホニルオキシ基の場合、化合物(VII)から化合物(IX)を製造する方法と同様の方法により、化合物(X)と化合物(XI)から化合物(XII)を製造することができる。

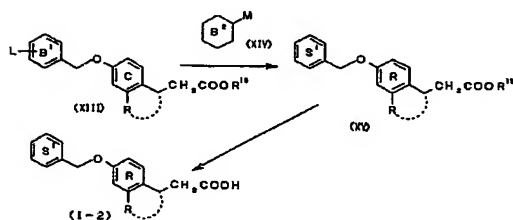
化合物(I-2)は、化合物(IX)から化合物(I-1)を製造する方法と同様の方法により、化合物(XII)から製造することができる。

本発明の化合物(I-2)は、例えば以下の反応式3で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

【0061】

反応式3

【化90】



【0062】

化合物(XIII)および(XIV)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物(XV)は、化合物(XIII)〔式中、B<sup>1</sup>はL以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す〕と化合物(XIV)〔式中、Mは金属を、B<sup>2</sup>はM以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環あるいはM以外にさらにベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を示す〕とを縮合することによって製造することができる。

B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」は、環A

と同様のものなどが挙げられる。Mで示される「金属」は、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、水銀、亜鉛、タリウム、すずおよびホウ素などが挙げられ、これらは錯化していてもよい。

B<sup>2</sup>およびB<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」が有していてもよい置換基は、上記置換基群Aなどが挙げられる。

本反応は所望により触媒の存在下で行われる。該「触媒」としては、ニッケル錯体、パラジウム錯体、銅などが挙げられる。化合物(XIII) 1モルに対して触媒を約0.005ないし約2モル、好ましくは約0.01ないし約1モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。反応温度は通常約-80ないし約250℃、好ましくは約-20ないし約150℃である。

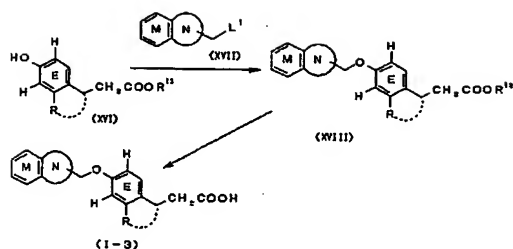
化合物(I-2)は、化合物(IX)から化合物(I-1)を製造する方法と同様の方法により、化合物(XV)から製造することもできる。

#### 【0063】

本発明の化合物(I-3)は、例えば以下の反応式4で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式4

## 【化 9 1】



化合物 (XVI) および (XVII) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XVIII) は、化合物 (X) と化合物 (XI) から化合物 (XII) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (XVI) と化合物 (XVII) とを縮合することによって製造することができる。

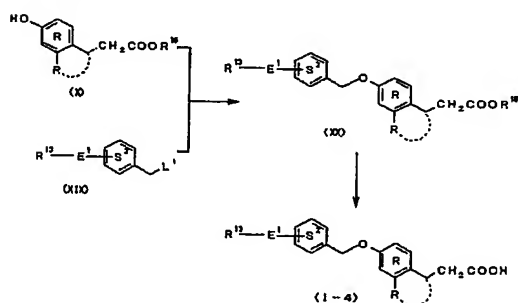
化合物 (I-3) は、化合物 (IX) から化合物 (I-1) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (XVIII) から製造することができる。

## 【0064】

本発明の化合物 (I-4) は、例えば以下の反応式 5 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式 5

## 【化 9 2】



## 【0065】

化合物 (X) および (XIX) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XX) は、化合物 (X) と化合物 (XI) から化合物 (XII) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (X) と化合物 (XIX) とを縮合することによって製造することができる。

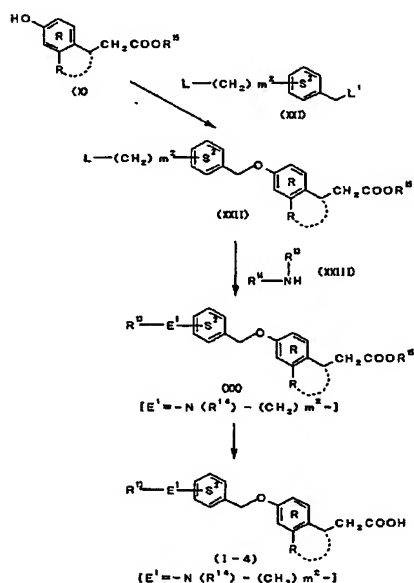
化合物 (I-4) は、化合物 (IX) から化合物 (I-1) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (XX) から製造することができる。

### 【0066】

本発明の化合物 (I-4) のうち  $E^1$  が  $-N(R^{14})-(CH_2)^{m^2}-$  である化合物は、例えば以下の反応式 6 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

### 反応式 6

### 【化 9 3】



### 【0067】

化合物 (X)、(XXI) および (XXIII) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XXII) は、化合物 (X) と化合物 (XI) から化合物 (XII) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (X) と化合物 (XXI) とを縮合することによっ



て製造することができる。また、官能基の保護、脱保護を含む多段階反応を経て化合物(X)から製造することもできる。

化合物(XX)のうちE<sup>1</sup>が-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-である化合物は、化合物(VII)と化合物(VIII)から化合物(IX)を製造する方法と同様の方法を用いて、化合物(XXII)と化合物(XXIII)から製造することもできる。

化合物(I-4)のうちE<sup>1</sup>が-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-である化合物は、化合物(IX)から化合物(I-1)を製造する方法と同様の方法により、E<sup>1</sup>が-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-である化合物(XX)から製造することもできる。

#### 【0068】

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C<sub>7</sub>-10アラルキルオキシ-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ、C<sub>1</sub>-6アルキル(例えば、メチル、エチ

ル、tert-ブチルなど)、C<sub>1</sub>–6 アリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばホルミル、またはそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C<sub>7</sub>–10 アラルキル (例えば、ベンジルなど)、C<sub>1</sub>–6 アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C<sub>7</sub>–10 アラルキルオキシ-カルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>–6 アルキル (例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど)、C<sub>7</sub>–10 アラルキル (例えば、ベンジルなど)、C<sub>6</sub>–10 アリール (例えば、フェニル、ナフチルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)などで処理する方法または還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物(I-1)、化合物(I-2)、化合物(I-3)および化合物(I-4)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年(丸善出版)などに記載の方法が採用される。

#### 【0069】

本発明で用いられる化合物は、上記した製造法や特開2002-265457号、特開2002-212171号、特開2001-226350号、特開2001-199971号、特開2000-198772号、特開2000-80086号、特開2000-34266号、特開平09-323983号、特開平08-311065号などに記載の方法に準じて製造することができる。

上記反応により、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物またはその塩は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

本発明の化合物が、コンフィギュレーションル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

本発明の化合物に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明の化合物は、水和物又は非水和物であってもよい。

本発明の化合物は同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ）等で標識されていてもよい。

本発明の化合物のGPR40受容体機能調節作用は、後述する実験例4に記載の方法あるいはそれに準じる方法を用いて測定することができる。

#### 【0070】

本発明の化合物またはそのプロドラッグ（以下、本発明の化合物と略記する場合がある）は、リガンドである脂肪酸とGPR40受容体との結合性を変化させる作用、特にGPR40受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、安全なGPR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40作動剤として有用である。

本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているので、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、インスリン分泌調

節剤（好ましくはインスリン分泌促進剤）、膵 $\beta$ 細胞保護剤として有用である。

さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性、癌などの疾患、特に、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。糖尿病には、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病が含まれる。

#### 【0071】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 未満または $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $126 \text{ mg/dl}$  未満であり、かつ、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140 \text{ mg/dl}$  以上  $200 \text{ mg/dl}$  未満を示す状態である。さらに、ADA の報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $110 \text{ mg/dl}$  以上  $126 \text{ mg/dl}$  未満の状態を IFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHO の報告によれば、該 IFG (Impaired Fasting Glucose) のうち、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140 \text{ mg/dl}$  未満である状態を IFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

本発明の化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) および IFG (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) または IFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

#### 【0072】

本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明の化合物の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約  $0.01$  ないし約  $100$  重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば糖尿病患者（体重約  $60 \text{ kg}$ ）に対し、1 日当たり、有効成分〔本発明の化合物〕として約  $0.01$  ないし約  $30 \text{ mg/kg}$  体重、好ましくは約  $0.1$  ないし約  $20 \text{ mg/kg}$  体重を、更に好ましくは約  $1$  ないし約  $20 \text{ mg/kg}$  体重を 1 日 1 ないし数回に分けて経口投与すればよい。

#### 【0073】

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

#### 【0074】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、上記疾患に対する他の薬剤（他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、抗肥満剤）、化学療法剤、免疫療法剤、免疫調節薬、抗炎症薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧剤、利尿薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

具体的には、他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インス

リン感受性増強剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011、( $\gamma$ E)- $\gamma$ -[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]イミノ]ベンゼンブタン酸等)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビッグアニド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）やその他のインスリン分泌促進剤（例、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1、ナテグリニド等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、ミナルレスタット（ARI-509）、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3等）、プロテインキナーゼC（PKC）阻害薬（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロミド（ALT-766）、EXO-226等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チオプリド等）等が挙げられる。

#### 【0075】

抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバ



スタチン、セリバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、ロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、腓りパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、ATL-962等）、 $\beta 3$ アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

#### 【0076】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシ

ル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)〔カンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・カンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明製剤と併用することができる。

さらに、糖化阻害剤(例、ALT-711等)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、prosaptide等)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン)、 $\alpha 2$ 受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾチアゼピン

)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬(例、アポモルフィン)なども本発明製剤と併用することができる。

【0077】

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

- (1) 本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
- (2) 患者の症状(軽症、重症など)に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、
- (3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
- (4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
- (5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

以下、本発明の化合物(I)と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得

られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

#### 【0078】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

#### 【0079】

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばバラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

#### 【0080】

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 1 ないし 99.99 重量%、好ましくは約 10 ないし 90 重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート 80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH 調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

#### 【0081】

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキ

シメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤(例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤)などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

## 【0082】

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

## 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50 w/v%、好ましくは3～20 w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50 w/v%、好ましくは3～20 w/v%が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。



注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高压加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100～121℃の条件で5～30分高压加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

### 【0083】

#### 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマ

一、硬化ヒマシ油（例、ラプリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグッドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約40ないし75%（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30%（w/w）、好ましくは約3ないし約15%（w/w）である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50%（w/w）以下、好ましくは約5～約40%（w/w）、さらに好ましくは約5～約35%（w/w）である。ここで上記%（w/w）は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

#### 【0084】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた

核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスボビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合

剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100 $\mu$ mないし約1,500 $\mu$ mであるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

#### 【0085】

#### II. 核の被膜剤による被覆

前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5な

いし 35% (w/w) である。

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

#### 【0086】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーン

スターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30 w/w%、好ましくは約0.5～約15 w/w%である。

#### 【0087】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ス

テアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、橋味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

#### 【0088】

#### 〔3〕舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体

、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガcantガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

#### 【0089】

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さら



に、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バグアル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボボール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

#### 【0090】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ（psyllium）種子蛋白などの動物性蛋白類若しくは植物性タン

バク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

#### 【0091】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、テューリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約 0.1～約 50 重量%、好ましくは約 0.1～約 30 重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約 1 分～約 60 分の間、好ましくは約 1 分～約 15 分の間、より好ましくは約 2 分～約 5 分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の 90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて 1 ないし 60 秒以内に、好ましくは 1 ないし 30 秒以内に、さらに好ましくは 1 ないし 10 秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約 10～約 99 重量%、好ましくは約 30～約 90 重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は  $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は 0～約 30 重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約 0.01～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 90 重量%、好ましくは、約 10～約 70 重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 50 重量%、好ましくは約 10～約 30 重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 30 重量%、好ましくは約 10～約 25 重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

#### 【0092】

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、糖尿病患者（成人、体重約 60 kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ 1 日約 0.01～約 1000 mg/kg、好ましくは約 0.01～約 100 mg/kg、より好ましくは約 0.1～約 100 mg/kg、とりわけ約 0.1～約 50 mg/kg を、なかでも約 1.5～約 30 mg/kg を 1 日 1 回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可

能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.001~2000 mg、好ましくは約 0.01~500 mg、さらに好ましくは、約 0.1~100 mg 程度であり、これを通常 1 日 1~4 回に分けて投与する。

#### 【0093】

本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後 1 分~3 日以内、好ましくは 10 分~1 日以内、より好ましくは 15 分~1 時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1 分~1 日以内、好ましくは 10 分~6 時間以内、より好ましくは 15 分から 1 時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約 0.001~2000 mg/kg を経口投与し、約 15 分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約 0.005~100 mg/kg を 1 日量として経口投与する。

#### 【0094】

本発明で用いられる G 蛋白質共役型レセプター蛋白質 (GRP40) は、配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7 または配列番号: 9 で表わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するレセプター蛋白質である。

GRP40 は、例えば、ヒトや哺乳動物 (例えば、モルモット、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウシ、サルなど) のあらゆる細胞 (例えば、脾細胞、神経細胞、グリア細胞、脾臓  $\beta$  細胞、脾臓ランゲルハンス島、骨髓細胞、メサングウム細胞、ランゲルハンス細胞、表皮細胞、上皮細胞、内皮細胞、繊維芽細

胞、繊維細胞、筋細胞、脂肪細胞、免疫細胞（例、マクロファージ、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球）、巨核球、滑膜細胞、軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、乳腺細胞、肝細胞もしくは間質細胞、またはこれら細胞の前駆細胞、幹細胞もしくはガン細胞など）や血球系の細胞、またはそれらの細胞が存在するあらゆる組織、例えば、脳、脳の各部位（例、嗅球、扁桃核、大脳基底核、海馬、視床、視床下部、視床下核、大脳皮質、延髄、小脳、後頭葉、前頭葉、側頭葉、被殻、尾状核、脳梁、黒質）、脊髄、下垂体、胃、脾臓、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、胆のう、骨髄、副腎、皮膚、筋肉、肺、消化管（例、大腸、小腸）、血管、心臓、胸腺、脾臓、顎下腺、末梢血、末梢血球、前立腺、睾丸、精巣、卵巣、胎盤、子宮、骨、関節、骨格筋などに由来する蛋白質であってもよく、また合成蛋白質であってもよい。特に、GPR40は脾臓ランゲルハンス島に高発現している。

#### 【0095】

配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列としては、例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列と約85%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

本発明の配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有する蛋白質としては、例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有し、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列からなる蛋白質と実質的に同質の活性を有する蛋白質などが好ましい。

実質的に同質の活性としては、例えば、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などが挙げられる。実質的に同質とは、それらの活性が性質的に同質であることを示す。したがって、リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性が同等（例、約0.01～100倍、好ましくは約0.5～20倍、より好まし

くは約0.5～2倍)であることが好ましいが、これらの活性の程度や蛋白質の分子量などの量的要素は異なってもよい。

リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性の測定は、自体公知の方法に準じて行なうことができるが、例えば、後に記載するスクリーニング方法に従って測定することができる。

また、GPR40としては、a) 配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7または配列番号: 9で表わされるアミノ酸配列中の1または2個以上(好ましくは、1～30個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個(1～5個))のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、b) 配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7または配列番号: 9で表わされるアミノ酸配列に1または2個以上(好ましくは、1～30個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個(1～5個))のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、c) 配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7または配列番号: 9で表わされるアミノ酸配列中の1または2個以上(好ましくは、1～30個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個(1～5個))のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、またはd) それらを組み合わせたアミノ酸配列を含有する蛋白質なども用いられる。

#### 【0096】

本明細書におけるGPR40は、ペプチド標記の慣例に従って、左端がN末端(アミノ末端)、右端がC末端(カルボキシル末端)である。配列番号: 1で表わされるアミノ酸配列を含有するGPR40をはじめとするGPR40は、C末端がカルボキシル基( $-\text{COOH}$ )、カルボキシレート( $-\text{COO}^-$ )、アミド( $-\text{CONH}_2$ )またはエステル( $-\text{COOR}$ )の何れであってもよい。

ここでエステルにおけるRとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルもしくはn-ブチルなどの $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、例えば、フェニル、 $\alpha$ -ナフチルなどの $\text{C}_{6-12}$ アリール基、例えば、ベンジル、フェネチルなどのフェニル- $\text{C}_{1-2}$ アルキル基もしくは $\alpha$ -ナフチルメチルなどの $\alpha$ -ナフチル- $\text{C}_{1-2}$ アルキル基などの $\text{C}_{7-14}$ アラルキル基のほか、経口用エステ

ルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などが用いられる。

GPR40がC末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明のGPR40に含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したC末端のエステルなどが用いられる。

さらに、GPR40には、上記した蛋白質において、N末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのC<sub>2</sub>-6アルカノイル基などのC<sub>1</sub>-6アシル基など）で保護されているもの、N端側が生体内で切断され生成したグルタミル基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基（例えば、-OH、-SH、アミノ基、イミダゾール基、インドール基、グアニジノ基など）が適当な保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのC<sub>2</sub>-6アルカノイル基などのC<sub>1</sub>-6アシル基など）で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖蛋白質などの複合蛋白質なども含まれる。

GPR40の具体例としては、例えば、配列番号：1で表わされるアミノ酸配列を含有するマウスGPR40、配列番号：3で表わされるアミノ酸配列を含有するラットGPR40、配列番号：5で表わされるアミノ酸配列を含有するヒトGPR40、配列番号：7で表わされるアミノ酸配列を含有するカニクイザルGPR40、配列番号：9で表わされるアミノ酸配列を含有するハムスターGPR40などが用いられる。このうちマウスGPR40、ラットGPR40、カニクイザルGPR40およびハムスターGPR40は新規な蛋白質である。ヒトGPR40は、WO2000-22129、Biochem Biophys Res Commun. 1997, Oct 20; 239(2): 543-547に記載されている公知の蛋白質である。

#### 【0097】

GPR40の部分ペプチド（以下、部分ペプチドと略記する場合がある）としては、上記したGPR40の部分ペプチドであれば何れのものであってもよいが、例えば、GPR40の蛋白質分子のうち、細胞膜の外に露出している部位であって、実質的に同質のレセプター結合活性を有するものなどが用いられる。

具体的には、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列を有するGPR40の部分ペプチドとしては、疎水性プロット解析において細胞外領域（親水性（Hydrophilic）部位）であると分析された部分を含むペプチドである。また、疎水性（Hydrophobic）部位を一部に含むペプチドも同様に用いることができる。個々のドメインを個別に含むペプチドも用い得るが、複数のドメインを同時に含む部分のペプチドでも良い。

本発明の部分ペプチドのアミノ酸の数は、上記した本発明のレセプター蛋白質の構成アミノ酸配列のうち少なくとも20個以上、好ましくは50個以上、より好ましくは100個以上のアミノ酸配列を有するペプチドなどが好ましい。

実質的に同一のアミノ酸配列とは、これらアミノ酸配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列を示す。

ここで、「実質的に同質のレセプター活性」とは、上記と同意義を示す。「実質的に同質のレセプター活性」の測定は上記と同様に行なうことができる。

また、本発明の部分ペプチドは、上記アミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が欠失し、または、そのアミノ酸配列に1または2個以上（好ましくは、1～20個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が付加し、または、そのアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、より好ましくは数個、さらに好ましくは1～5個程度）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されていてもよい。

#### 【0098】

また、本発明の部分ペプチドはC末端がカルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）、カルボキシレート（ $-\text{COO}^-$ ）、アミド（ $-\text{CONH}_2$ ）またはエステル（ $-\text{COOR}$ ）の何れであってもよい。本発明の部分ペプチドがC末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明の部分ペプチドに含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したC末端のエステルなどが用いられる。



さらに、本発明の部分ペプチドには、上記したGPR40と同様に、N末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基で保護されているもの、N端側が生体内で切断され生成したグルタミン残基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基が適当な保護基で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖ペプチドなどの複合ペプチドなども含まれる。

GPR40 またはその部分ペプチドの塩としては、酸または塩基との生理学的に許容される塩が挙げられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

GPR40 またはその塩は、上記したヒトや哺乳動物の細胞または組織から自体公知のレセプター蛋白質の精製方法によって製造することもできるし、後に記載するGPR40をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによっても製造することができる。また、後に記載する蛋白質合成法またはこれに準じて製造することもできる。

ヒトや哺乳動物の組織または細胞から製造する場合、ヒトや哺乳動物の組織または細胞をホモジナイズした後、酸などで抽出を行ない、該抽出液を逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み合わせるにより精製単離することができる。

#### 【0099】

GPR40 もしくはその部分ペプチドまたはその塩またはそのアミド体の合成には、通常市販の蛋白質合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては、例えば、クロロメチル樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、ベンズヒドリルアミン樹脂、アミノメチル樹脂、4-ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂、4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂、PAM樹脂、4-ヒドロキシメチルメチルフェニルアセトアミドメチル樹脂、ポリアクリルアミド樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-ヒドロキシメチル)フェノキシ樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-Fmocアミノエチル)フェノキシ樹脂などを挙げるこ

ができる。このような樹脂を用い、 $\alpha$ -アミノ基と側鎖官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とする蛋白質の配列通りに、自体公知の各種縮合方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂から蛋白質を切り出すと同時に各種保護基を除去し、さらに高希釈溶液中で分子内ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的の蛋白質またはそのアミド体を取得する。

上記した保護アミノ酸の縮合に関しては、蛋白質合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、カルボジイミド類がよい。カルボジイミド類としては、DCC、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロリル）カルボジイミドなどが用いられる。これらによる活性化にはラセミ化抑制添加剤（例えば、HOBt、HOObt）とともに保護アミノ酸を直接樹脂に添加するか、または、対称酸無水物またはHOBtエステルあるいはHOObtエステルとしてあらかじめ保護アミノ酸の活性化を行なった後に樹脂に添加することができる。

#### 【0100】

保護アミノ酸の活性化や樹脂との縮合に用いられる溶媒としては、蛋白質縮合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トリフルオロエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類あるいはこれらの適宜の混合物などが用いられる。反応温度は蛋白質結合形成反応に使用され得ることが知られている範囲から適宜選択され、通常約-20～50℃の範囲から適宜選択される。活性化されたアミノ酸誘導体は通常1.5～4倍過剰で用いられる。ニンヒドリン反応を用いたテストの結果、縮合が不十分な場合には保護基の脱離を行うことなく縮合反応を繰り返すことにより十分な縮合を行なうことができる。反応を繰り返しても十分な縮合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルイミダゾールを用いて未反応アミノ酸をアセチル化することができる。

## 【0101】

原料のアミノ基の保護基としては、例えば、Z、Boc、ターシャリーベンチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、Cl-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイル、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Fmocなどが用いられる。

カルボキシル基は、例えば、アルキルエステル化（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ターシャリーブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2-アダマンチルなどの直鎖状、分枝状もしくは環状アルキルエステル化）、アラルキルエステル化（例えば、ベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-クロロベンジルエステル、ベンズヒドリルエステル化）、フェナシルエステル化、ベンジルオキシカルボニルヒドラジド化、ターシャリーブトキシカルボニルヒドラジド化、トリチルヒドラジド化などによって保護することができる。

セリンの水酸基は、例えば、エステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては、例えば、アセチル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などの炭酸から誘導される基などが用いられる。また、エーテル化に適する基としては、例えば、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、t-ブチル基などである。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、Bzl、Cl<sub>2</sub>-Bzl、2-ニトロベンジル、Br-Z、ターシャリーブチルなどが用いられる。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、例えば、Tos、4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル、DNP、ベンジルオキシメチル、Bum、Boc、Trt、Fmocなどが用いられる。

## 【0102】

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば、対応する酸無水物、アジド、活性エステル〔アルコール（例えば、ペンタクロロフェノール、2

、4, 5-トリクロロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシフタルイミド、HOBt) とのエステル] などが用いられる。

原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えば、対応するリン酸アミドが用いられる。

保護基の除去(脱離)方法としては、例えば、Pd-黒あるいはPd-炭素などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども用いられる。上記酸処理による脱離反応は、一般に約-20~40℃の温度で行なわれるが、酸処理においては、例えば、アニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1, 4-ブタンジチオール、1, 2-エタンジチオールなどのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2, 4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1, 2-エタンジチオール、1, 4-ブタンジチオールなどの存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム溶液、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。

### 【0103】

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護ならびに保護基、およびその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の基または公知の手段から適宜選択しうる。

蛋白質のアミド体を得る別の方法としては、例えば、まず、カルボキシ末端アミノ酸の $\alpha$ -カルボキシル基をアミド化して保護した後、アミノ基側にペプチド(蛋白質)鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチド鎖のN末端の $\alpha$ -アミノ基の保護基のみを除いた蛋白質とC末端のカルボキシル基の保護基のみを除去した蛋白質とを製造し、この両蛋白質を上記したような混合溶媒中で縮合させる。

縮合反応の詳細については上記と同様である。縮合により得られた保護蛋白質を精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の粗蛋白質を得ることができる。この粗蛋白質は既知の各種精製手段を駆使して精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望の蛋白質のアミド体を得ることができる。

蛋白質のエステル体を得るには、例えば、カルボキシ末端アミノ酸の $\alpha$ -カルボキシル基を所望のアルコール類と縮合しアミノ酸エステルとした後、蛋白質のアミド体と同様にして、所望の蛋白質のエステル体を得ることができる。

#### 【0104】

GPR40の部分ペプチドまたはその塩は、自体公知のペプチドの合成法に従って、あるいはGPR40を適当なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成法としては、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。すなわち、GPR40を構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを縮合させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的のペプチドを製造することができる。公知の縮合方法や保護基の脱離としては、例えば、以下のa)～e)に記載された方法が挙げられる。

a) M. Bodanszky および M.A. Ondetti、ペプチド シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)

b) SchroederおよびLuebke、ザ ペプチド(The Peptide), Academic Press, New York (1965年)

c) 泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(株) (1975年)

d) 矢島治明 および榊原俊平、生化学実験講座1、蛋白質の化学IV、205、(1977年)

e) 矢島治明監修、続医薬品の開発 第14巻 ペプチド合成 広川書店

また、反応後は通常の前製法、例えば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明の部分ペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られる部分ペプチドが遊離体である場合は、公知の方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法によって遊離体に変換することができる。

## 【0105】

GPR40をコードするポリヌクレオチドとしては、上記したGPR40をコードする塩基配列(DNAまたはRNA、好ましくはDNA)を含有するものであればいかなるものであってもよい。該ポリヌクレオチドとしては、GPR40をコードするDNA、mRNA等のRNAであり、二本鎖であっても、一本鎖であってもよい。二本鎖の場合は、二本鎖DNA、二本鎖RNAまたはDNA:RNAのハイブリッドでもよい。一本鎖の場合は、センス鎖(すなわち、コード鎖)であっても、アンチセンス鎖(すなわち、非コード鎖)であってもよい。

GPR40をコードするポリヌクレオチドを用いて、例えば、公知の実験医学増刊「新PCRとその応用」15(7)、1997記載の方法またはそれに準じた方法により、GPR40のmRNAを定量することができる。

GPR40をコードするDNAとしては、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した細胞・組織由来のcDNA、上記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した細胞・組織よりtotal RNAまたはmRNA画分を調製したものをを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction(以下、RT-PCR法と略称する)によって増幅することもできる。

具体的には、GPR40をコードするDNAとしては、例えば、配列番号:2、配列番号:4、配列番号:6、配列番号:8または配列番号:10で表わされる塩基配列を含有するDNA、または配列番号:2、配列番号:4、配列番号:6、配列番号:8または配列番号:10で表わされる塩基配列とハイストリンジエントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、配列番号:1、配列番号:3、配列番号:5、配列番号:7または配列番号:9で表わされるアミノ酸配列からなるGPR40と実質的に同質の活性(例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など)を有するレセプター蛋白質をコードするDNAであれば何れのものでもよい。

配列番号:2、配列番号:4、配列番号:6、配列番号:8または配列番号:

10で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるDNAとしては、例えば、配列番号: 2、配列番号: 4、配列番号: 6、配列番号: 8または配列番号: 10で表わされる塩基配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

#### 【0106】

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning) 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイストリンジェントな条件に従って行なうことができる。

該ハイストリンジェントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約19~40 mM、好ましくは約19~20 mMで、温度が約50~70℃、好ましくは約60~65℃の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約19 mMで温度が約65℃の場合が最も好ましい。

より具体的には、配列番号: 1で表わされるアミノ酸配列を含有するマウス GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 2で表わされる塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 3で表わされるアミノ酸配列を含有するマウス GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 4で表わされる塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 5で表わされるアミノ酸配列を含有するマウス GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 6で表わされる塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 7で表わされるアミノ酸配列を含有するカンクイザル GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 8で表わされる塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 9で表わされるアミノ酸配列を含有するハムスター GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 10で表わされる塩基配列を含有するDNA

Aなどが用いられる。

#### 【0107】

本発明の部分ペプチドをコードするDNAとしては、上記した本発明の部分ペプチドをコードする塩基配列を含有するものであればいかなるものであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した細胞・組織由来のcDNA、上記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した細胞・組織よりmRNA画分を調製したものをを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (以下、RT-PCR法と略称する) によって増幅することもできる。

具体的には、本発明の部分ペプチドをコードするDNAとしては、例えば、(1) 配列番号: 2、配列番号: 4、配列番号: 6、配列番号: 8または配列番号: 10で表わされる塩基配列を有するDNAの部分塩基配列を有するDNA、または(2) 配列番号: 2、配列番号: 4、配列番号: 6、配列番号: 8または配列番号: 10で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7または配列番号: 9で表わされるアミノ酸配列からなるGPR40と実質的に同質の活性(例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など)を有するレセプター蛋白質をコードするDNAの部分塩基配列を有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 2、配列番号: 4、配列番号: 6、配列番号: 8または配列番号: 10で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるDNAとしては、例えば、配列番号: 2、配列番号: 4、配列番号: 6、配列番号: 8または配列番号: 10で表わされる塩基配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

#### 【0108】

GPR40またはその部分ペプチド(以下、GPR40と略記する場合がある)を完全にコードするDNAのクローニングの手段としては、GPR40の部分



塩基配列を有する合成DNAプライマーを用いてPCR法によって増幅するか、または適当なベクターに組み込んだDNAをGPR40の一部あるいは全領域をコードするDNA断片もしくは合成DNAを用いて標識したものとのハイブリダイゼーションによって選別することができる。ハイブリダイゼーションの方法は、例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning) 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。

#### 【0109】

DNAの塩基配列の変換は、PCRや公知のキット、例えば、Mutant<sup>TM</sup>-super Express Km (宝酒造 (株))、Mutant<sup>TM</sup>-K (宝酒造 (株)) などを用いて、ODA-LA PCR法、Gapped duplex法、Kunkel法などの自体公知の方法あるいはそれらに準じる方法に従って行なうことができる。

クローン化されたGPR40をコードするDNAは目的によりそのまま、または所望により制限酵素で消化したり、リンカーを付加したりして使用することができる。該DNAはその5'末端側に翻訳開始コドンとしてのATGを有し、また3'末端側には翻訳終止コドンとしてのTAA、TGAまたはTAGを有していてもよい。これらの翻訳開始コドンや翻訳終止コドンは、適当な合成DNAアダプターを用いて付加することもできる。

GPR40の発現ベクターは、例えば、(イ) GPR40をコードするDNAから目的とするDNA断片を切り出し、(ロ) 該DNA断片を適当な発現ベクター中のプロモーターの下流に連結することにより製造することができる。

#### 【0110】

ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド (例、pBR322、pBR325、pUC12、pUC13)、枯草菌由来のプラスミド (例、pUB110、pTP5、pC194)、酵母由来プラスミド (例、pSH19、pSH15)、λファージなどのバクテリオファージ、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルスなどの動物ウイルスなどの他、pA1-11、pXT1、p

Rc/CMV、pRc/RSV、p cDNA I/Neoなどが用いられる。

本発明で用いられるプロモーターとしては、遺伝子の発現に用いる宿主に対応して適切なプロモーターであればいかなるものでもよい。例えば、動物細胞を宿主として用いる場合は、SR $\alpha$ プロモーター、SV40プロモーター、LTRプロモーター、CMVプロモーター、HSV-TKプロモーターなどが挙げられる。

これらのうち、CMVプロモーター、SR $\alpha$ プロモーターなどを用いるのが好ましい。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、trpプロモーター、lacプロモーター、recAプロモーター、 $\lambda$ PLプロモーター、lppプロモーターなどが、宿主がバチルス属菌である場合は、SPO1プロモーター、SPO2プロモーター、penPプロモーターなど、宿主が酵母である場合は、PHO5プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADHプロモーターなどが好ましい。宿主が昆虫細胞である場合は、ポリヘドリンプロモーター、P10プロモーターなどが好ましい。

#### 【0111】

発現ベクターには、以上の他に、所望によりエンハンサー、スプライシングシグナル、ポリA付加シグナル、選択マーカー、SV40複製オリジン（以下、SV40oriと略称する場合がある）などを含有しているものを用いることができる。選択マーカーとしては、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素（以下、dhfrと略称する場合がある）遺伝子〔メソトレキセート（MTX）耐性〕、アンピシリン耐性遺伝子（以下、Amp<sup>r</sup>と略称する場合がある）、ネオマイシン耐性遺伝子（以下、Neo<sup>r</sup>と略称する場合がある、G418耐性）等が挙げられる。特に、CHO（dhfr<sup>-</sup>）細胞を用いてdhfr遺伝子を選択マーカーとして使用する場合、目的遺伝子をチミジンを含まない培地によっても選択できる。

また、必要に応じて、宿主に合ったシグナル配列を、本発明のレセプター蛋白質のN端末側に付加する。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、PhoA・シグナル配列、OmpA・シグナル配列などが、宿主がバチルス属菌である場合は、 $\alpha$ -アミラーゼ・シグナル配列、サブチリシン・シグナル配列などが、宿主が酵母である場合は、MF $\alpha$ ・シグナル配列、SUC2・シグナル配列など、宿主

が動物細胞である場合には、インシュリン・シグナル配列、 $\alpha$ -インターフェロン・シグナル配列、抗体分子・シグナル配列などがそれぞれ利用できる。

このようにして構築されたGPR40をコードするDNAを含有するベクターを用いて、形質転換体を製造することができる。

#### 【0112】

宿主としては、例えば、エシェリヒア属菌、バチルス属菌、酵母、昆虫細胞、昆虫、動物細胞などが用いられる。

エシェリヒア属菌の具体例としては、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*) K12・DH1 [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 60巻, 160(1968)], JM103 [ヌクレック・アシッズ・リサーチ (Nucleic Acids Research), 9巻, 309(1981)], JA221 [ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー (Journal of Molecular Biology), 120巻, 517(1978)], HB101 [ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー, 41巻, 459(1969)], C600 [ジェネティクス (Genetics), 39巻, 440(1954)] などが用いられる。

バチルス属菌としては、例えば、バチルス・ズブチルス (*Bacillus subtilis*) MI114 [ジーン, 24巻, 255(1983)], 207-21 [ジャーナル・オブ・バイオケミストリー (Journal of Biochemistry), 95巻, 87(1984)] などが用いられる。

酵母としては、例えば、サッカロマイセス セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) AH22, AH22R-, NA87-11A, DKD-5D、20B-12、シゾサッカロマイセス ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*) NCYC1913, NCYC2036、ピキア パストリス (*Pichia pastoris*) などが用いられる。

#### 【0113】

昆虫細胞としては、例えば、ウイルスがAcNPVの場合は、夜盗蛾の幼虫由来株化細胞 (*Spodoptera frugiperda* cell; Sf細胞)、*Trichoplusia ni*の中腸由来のMG1細胞、*Trichoplusia ni*の卵由来のHigh Five<sup>TM</sup>細胞、Mamestr

a brassicae由来の細胞またはEstigmena acrea由来の細胞などが用いられる。ウイルスがBmNPVの場合は、蚕由来株化細胞 (Bombyx mori N; BmN細胞) などが用いられる。該Sf細胞としては、例えば、Sf9細胞 (ATCC CRL1711)、Sf21細胞 (以上、Vaughn, J.L.ら、イン・ヴィボ (In Vivo), 13, 213-217, (1977)) などが用いられる。

昆虫としては、例えば、カイコの幼虫などが用いられる [前田ら、ネイチャー (Nature), 315巻, 592 (1985)]。

動物細胞としては、例えば、サル細胞COS-7, Vero, チャイニーズハムスター細胞CHO (以下、CHO細胞と略記)、dhfr遺伝子欠損チャイニーズハムスター細胞CHO (以下、CHO (dhfr-) 細胞と略記)、マウスL細胞、マウスAtT-20、マウスミエローマ細胞、ラットGH3、ヒトFL細胞などが用いられる。

#### 【0114】

エシェリヒア属菌を形質転換するには、例えば、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 69巻, 2110 (1972) やジーン (Gene), 17巻, 107 (1982) などに記載の方法に従って行なうことができる。

バチルス属菌を形質転換するには、例えば、モレキュラー・アンド・ジェネラル・ジェネティックス (Molecular & General Genetics), 168巻, 111 (1979) などに記載の方法に従って行なうことができる。

酵母を形質転換するには、例えば、メツソズ・イン・エンザイモロジー (Methods in Enzymology), 194巻, 182-187 (1991)、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 75巻, 1929 (1978) などに記載の方法に従って行なうことができる。

昆虫細胞または昆虫を形質転換するには、例えば、バイオテクノロジー (Bio/Technology), 6, 47-55 (1988) などに記載の方法に従って行なうことができる。

動物細胞を形質転換するには、例えば、細胞工学別冊8新細胞工学実験プロトコル、263-267(1995)(秀潤社発行)、ヴィロロジー(Virology)、52巻、456(1973)に記載の方法に従って行なうことができる。

このようにして、GPR40をコードするDNAを含有する発現ベクターで形質転換された形質転換体を得られる。

宿主がエシェリヒア属菌、バチルス属菌である形質転換体を培養する際、培養に使用される培地としては液体培地が適当であり、その中には該形質転換体の生育に必要な炭素源、窒素源、無機物その他が含有せしめられる。炭素源としては、例えば、グルコース、デキストリン、可溶性澱粉、ショ糖など、窒素源としては、例えば、アンモニウム塩類、硝酸塩類、コーンスチープ・リカー、ペプトン、カゼイン、肉エキス、大豆粕、バレイショ抽出液などの無機または有機物質、無機物としては、例えば、塩化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化マグネシウムなどが挙げられる。また、酵母エキス、ビタミン類、生長促進因子などを添加してもよい。培地のpHは約5~8が望ましい。

#### 【0115】

エシェリヒア属菌を培養する際の培地としては、例えば、グルコース、カザミノ酸を含むM9培地〔ミラー(Miller)、ジャーナル・オブ・エクスペリメンツ・イン・モレキュラー・ジェネティックス(Journal of Experiments in Molecular Genetics)、431-433, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1972〕が好ましい。ここに必要によりプロモーターを効率よく働かせるために、例えば、3 $\beta$ -インドリル アクリル酸のような薬剤を加えることができる。

宿主がエシェリヒア属菌の場合、培養は通常約15~43℃で約3~24時間行ない、必要により、通気や攪拌を加えることもできる。

宿主がバチルス属菌の場合、培養は通常約30~40℃で約6~24時間行ない、必要により通気や攪拌を加えることもできる。

宿主が酵母である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、バークホルダー(Burkholder)最小培地[Bostian, K. L. ら、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエス

エー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA) , 77巻, 4505(1980)] や0.5%カザミノ酸を含有するSD培地 [Bitter, G. A. ら、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA) , 81巻, 5330(1984)] が挙げられる。培地のpHは約5~8に調整するのが好ましい。培養は通常約20~35℃で約24~72時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

#### 【0116】

宿主が昆虫細胞または昆虫である形質転換体を培養する際、培地としては、Grace's Insect Medium (Grace, T.C.C., ネイチャー (Nature) , 195, 788(1962)) に非動化した10%ウシ血清等の添加物を適宜加えたものなどが用いられる。培地のpHは約6.2~6.4に調整するのが好ましい。培養は通常約27℃で約3~5日間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

宿主が動物細胞である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、約5~20%の胎児牛血清を含むMEM培地 [サイエンス (Science) , 122巻, 501(1952)] , DMEM培地 [ヴィロロジー (Virology) , 8巻, 396(1959)] , RPMI 1640培地 [ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・メディカル・アソシエーション (The Journal of the American Medical Association) 199巻, 519(1967)] , 199培地 [プロシーディング・オブ・ザ・ソサイエティ・フォー・ザ・バイオロジカル・メディスン (Proceeding of the Society for the Biological Medicine) , 73巻, 1(1950)] などが用いられる。pHは約6~8であるのが好ましい。培養は通常約30~40℃で約15~60時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

以上のようにして、形質転換体の細胞内、細胞膜または細胞外にGPR40を生成せしめることができる。

#### 【0117】

上記培養物からGPR40を分離精製するには、例えば、下記の方法により行うことができる。

GPR40を培養菌体あるいは細胞から抽出するに際しては、培養後、公知の方法で菌体あるいは細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸濁し、超音波、リゾチ

ームおよび／または凍結融解などによって菌体あるいは細胞を破壊したのち、遠心分離やろ過により GPR40 の粗抽出液を得る方法などが適宜用いられる。緩衝液の中に尿素や塩酸グアニジンなどの蛋白質変性剤や、トリトン X-100 TM などの界面活性剤が含まれていてもよい。培養液中に GPR40 が分泌される場合には、培養終了後、それ自体公知の方法で菌体あるいは細胞と上清とを分離し、上清を集める。

このようにして得られた培養上清、あるいは抽出液中に含まれる GPR40 の精製は、自体公知の分離・精製法を適切に組み合わせて行なうことができる。これらの公知の分離、精製法としては、塩析や溶媒沈澱法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、および SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法などの主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの荷電の差を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的新和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法、等電点電気泳動法などの等電点の差を利用する方法などが用いられる。

#### 【0118】

かくして得られる GPR40 が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

なお、組換え体が産生する GPR40 を、精製前または精製後に適当な蛋白修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、ポリペプチドを部分的に除去することもできる。蛋白修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、アルギニルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グリコシダーゼなどが用いられる。

かくして生成する GPR40 の活性は、標識したリガンドとの結合実験および特異抗体を用いたエンザイムイムノアッセイなどにより測定することができる。

#### 【0119】

以下に、GPR40 とその生理的リガンドである脂肪酸との結合性を変化させ

る化合物（即ち、GPR40に対する他のリガンド、GPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストなど）のスクリーニング方法について詳述する。

上述のように、本発明の化合物はGPR40作動活性を有するので、GPR40（組換えまたは内因性GPR40を発現した細胞やその細胞膜画分などを含む）と、本発明の化合物をサロゲート（surrogate）リガンドとして用いた結合アッセイ系を用いることによって、試験化合物の中からGPR40リガンド、アゴニストまたはアンタゴニストを効率よくスクリーニングすることができる。

GPR40リガンドおよびアゴニストは、GPR40に結合して細胞刺激活性を示す生理的および非生理的な化合物である（以下、包括して「GPR40アゴニスト」という）。

細胞刺激活性としては、例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内 $Ca^{2+}$ 遊離、細胞内cAMP生成、細胞内cGMP生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内蛋白質のリン酸化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性など、特に細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度上昇活性、細胞内cAMP生成抑制活性が挙げられる。

GPR40アンタゴニストは、GPR40に結合するが、該細胞刺激活性を示さないか、あるいは該細胞刺激活性とは逆の作用（逆作動活性）を示す化合物である。すなわち、本明細書において「GPR40アンタゴニスト」は、いわゆるニュートラルアンタゴニストだけでなくインバースアゴニストをも包含する概念として使用される。

また、本発明のスクリーニング方法を用いることにより、脂肪酸とGPR40との結合力を増強する化合物、または脂肪酸とGPR40との結合力を減少させる化合物などもスクリーニングすることができる。

#### 【0120】

すなわち、本発明は、(i) GPR40と本発明の化合物とを接触させた場合と(ii) GPR40と本発明の化合物および試験化合物とを接触させた場合との比較を行なうことを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法を提供する。

本発明のスクリーニング方法においては、(i)と(ii)の場合における、例



例えば、GPR40に対する本発明の化合物の結合量、細胞刺激活性などを測定して、比較することを特徴とする。

【0121】

より具体的には、本発明は、

a) 標識した本発明の化合物をGPR40に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をGPR40に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の該GPR40に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法、

b) 標識した本発明の化合物をGPR40を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をGPR40を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の該細胞または該膜画分に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法、

c) 標識した本発明の化合物を、GPR40 DNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したGPR40に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をGPR40 DNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したGPR40に接触させた場合における、標識した本発明の化合物のGPR40に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法、

【0122】

d) 試験化合物の存在下および非存在下で、GPR40を含有する細胞におけるGPR40を介した細胞刺激活性をそれぞれ測定し、両者を比較することを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法、

e) GPR40 DNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したGPR40を介する細胞刺激活性を、試験化合物の存在下および非

存在下にそれぞれ測定し、両者を比較することを特徴とする GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストのスクリーニング方法、

f) 本発明の化合物を GPR40 を含有する細胞に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物を GPR40 を含有する細胞に接触させた場合における、GPR40 を介した細胞刺激活性を測定し、比較することを特徴とする GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストのスクリーニング方法、および

g) 本発明の化合物を GPR40 DNA を含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した GPR40 に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物を GPR40 DNA を含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した GPR40 に接触させた場合における、GPR40 を介する細胞刺激活性を測定し、比較することを特徴とする GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストのスクリーニング方法を提供する。

本発明の化合物は、天然リガンドである脂肪酸に比べて標識が容易であるため、スクリーニングに適している。

試験化合物としては、例えば、ペプチド、蛋白質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液などが用いられ、これら化合物は新規な化合物であってもよいし、公知の化合物であってもよい。

試験化合物は塩を形成していてもよく、試験化合物の塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、有機酸など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

また、試験化合物としては、GPR40 の活性部位の原子座標およびリガンド結合ポケットの位置に基づいて、リガンド結合ポケットに結合するように設計された化合物が好ましく用いられる。GPR40 の活性部位の原子座標およびリガ

ンド結合ポケットの位置の測定は、公知の方法あるいはそれに準じる方法を用いて行うことができる。

#### 【0123】

本発明のスクリーニング方法の具体的な説明を以下にする。

まず、本発明のスクリーニング方法に用いるGPR40としては、上記したGPR40を含有するものであれば何れのものであってもよいが、GPR40を含有する哺乳動物の臓器の細胞膜画分が好適である。しかし、特にヒト由来の臓器は入手が極めて困難なことから、スクリーニングに用いられるものとしては、組換え体を用いて大量発現させたヒト由来のGPR40などが適している。

GPR40を製造するには、上記の方法が用いられるが、GPR40 DNAを哺乳細胞や昆虫細胞で発現することにより行なうことが好ましい。目的とする蛋白質部分をコードするDNA断片には相補DNAが用いられるが、必ずしもこれに制約されるものではない。例えば、遺伝子断片や合成DNAを用いてもよい。GPR40 DNA断片を宿主動物細胞に導入し、それらを効率よく発現させるためには、該DNA断片を昆虫を宿主とするバキュロウイルスに属する核多角体病ウイルス (nuclear polyhedrosis virus; NPV) のポリヘドリンプロモーター、SV40由来のプロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオネインプロモーター、ヒトヒートショックプロモーター、サイトメガロウイルスプロモーター、SR $\alpha$ プロモーターなどの下流に組み込むのが好ましい。発現したレセプター蛋白質の量と質の検査はそれ自体公知の方法で行うことができる。例えば、文献 [Nambi, P. ら、ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 267巻, 19555~19559頁, 1992年] に記載の方法に従って行なうことができる。

したがって、本発明のスクリーニング方法において、GPR40を含有するものとしては、それ自体公知の方法に従って精製したGPR40であってもよいし、該GPR40を含有する細胞を用いてもよく、また該GPR40を含有する細胞の膜画分を用いてもよい。

#### 【0124】

本発明のスクリーニング方法において、GPR40を含有する細胞を用いる場

合、該細胞をグルタルアルデヒド、ホルマリンなどで固定化してもよい。固定化方法はそれ自体公知の方法に従って行なうことができる。

GPR40を含有する細胞としては、該GPR40を発現した宿主細胞をいうが、該宿主細胞としては、大腸菌、枯草菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞などが好ましい。

細胞膜画分としては、細胞を破碎した後、それ自体公知の方法で得られる細胞膜が多く含まれる画分のことをいう。細胞の破碎方法としては、Potter-Elvehjem型ホモジナイザーで細胞を押し潰す方法、ワーリングブレンダーやポリトロン(Kinematica社製)のよる破碎、超音波による破碎、フレンチプレスなどで加圧しながら細胞を細いノズルから噴出させることによる破碎などが挙げられる。細胞膜の分画には、分画遠心分離法や密度勾配遠心分離法などの遠心力による分画法が主として用いられる。例えば、細胞破碎液を低速(500~3000rpm)で短時間(通常、約1~10分)遠心し、上清をさらに高速(15000~30000rpm)で通常30分~2時間遠心し、得られる沈澱を膜画分とする。該膜画分中には、発現したGPR40と細胞由来のリン脂質や膜蛋白質などの膜成分が多く含まれる。

GPR40を含有する細胞や膜画分中のGPR40の量は、1細胞当たり $10^3 \sim 10^8$ 分子であるのが好ましく、 $10^5 \sim 10^7$ 分子であるのが好適である。なお、発現量が多いほど膜画分当たりのリガンド結合活性(比活性)が高くなり、高感度なスクリーニング系の構築が可能になるばかりでなく、同一ロットで大量の試料を測定できるようになる。

#### 【0125】

GPR40アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングする上記のa)~c)を実施するためには、例えば、適当なGPR40画分と、標識した本発明の化合物が必要である。

GPR40画分としては、天然型のGPR40画分か、またはそれと同等の活性を有する組換え型GPR40画分などが望ましい。ここで、同等の活性とは、同等のリガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などを示す。

標識した本発明の化合物としては、例えば、 $[^3\text{H}]$ 、 $[^{125}\text{I}]$ 、 $[^{14}\text{C}]$ 、

[ $^{35}\text{S}$ ] などのラジオアイソトープ、蛍光物質、酵素等で標識された本発明化合物などが用いられる。

具体的には、GPR40 アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニングを行なうには、まず GPR40 を含有する細胞または細胞の膜画分を、スクリーニングに適したバッファーに懸濁することにより GPR40 標品を調製する。バッファーには、pH 4~10 (望ましくは pH 6~8) のリン酸バッファー、トリス塩酸バッファーなどのリガンドと GPR40 との結合を阻害しないバッファーであればいずれでもよい。また、非特異的結合を低減させる目的で、CHAPS、Tween-80<sup>TM</sup> (花王-アトラス社)、ジギトニン、デオキシコレートなどの界面活性剤をバッファーに加えることもできる。さらに、プロテアーゼによる GPR40 や試験化合物 (ペプチド性化合物) の分解を抑える目的で PMSF、ロイペプチン、E-64 (ペプチド研究所製)、ペプスタチンなどのプロテアーゼ阻害剤を添加することもできる。0.01~10 ml の該レセプター蛋白質溶液に、一定量 (5000~500000 cpm) の標識したリガンドを添加し、同時に  $10^{-4}\text{M}$ ~ $10^{-10}\text{M}$  の試験化合物を共存させる。非特異的結合量 (NSB) を知るために大過剰の未標識の本発明の化合物を加えた反応チューブも用意する。反応は約 0~50℃、望ましくは約 4~37℃で、約 20分~24時間、望ましくは約 30分~3時間行う。反応後、ガラス繊維濾紙等で濾過し、適量の同バッファーで洗浄した後、ガラス繊維濾紙に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターまたは  $\gamma$ -カウンターで計測する。拮抗する物質がない場合のカウント ( $B_0$ ) から非特異的結合量 (NSB) を引いたカウント ( $B_0 - \text{NSB}$ ) を 100% とした時、特異的結合量 ( $B - \text{NSB}$ ) が、例えば、50% 以下になる試験化合物を拮抗阻害能力のある候補物質として選択することができる。

#### 【0126】

GPR40 アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングする上記の d) ~g) の方法を実施するためには、例えば、GPR40 を介する細胞刺激活性 (例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  遊離、細胞内 cAMP 生成、細胞内 cGMP 生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動

、細胞内蛋白質のリン酸化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性など、特に細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度上昇活性、細胞内cAMP生成抑制活性)を公知の方法または市販の測定用キットを用いて測定することができる。

具体的には、まず、GPR40を含有する細胞をマルチウェルプレート等に培養する。スクリーニングを行なうにあたっては前もって新鮮な培地あるいは細胞に毒性を示さない適当なバッファーに交換し、試験化合物などを添加して一定時間インキュベートした後、細胞を抽出あるいは上清液を回収して、生成した産物をそれぞれの方法に従って定量する。細胞刺激活性の指標とする物質(例えば、 $Ca^{2+}$ 、cAMPなど)の生成が、細胞が含有する分解酵素によって検定困難な場合は、該分解酵素に対する阻害剤を添加してアッセイを行なってもよい。また、cAMP生成抑制などの活性については、フォルスコリンなどで細胞の基礎的産生量を増大させておいた細胞に対する産生抑制作用として検出することができる。

細胞刺激活性を測定してスクリーニングを行なうには、適当なGPR40を発現した細胞が必要である。GPR40を発現した細胞としては、天然型のGPR40を有する細胞株、上記の組換え型GPR40を発現した細胞株などが望ましい。

#### 【0127】

スクリーニングで得られた化合物がGPR40アゴニストであるかGPR40アンタゴニストであるかの具体的な評価方法は以下の(i)または(ii)に従えばよい。

(i) 前記a)～c)のスクリーニング方法を行い、本発明の化合物とGPR40との結合性を変化させる(特に、結合を阻害する)化合物またはその塩を得た後、該化合物またはその塩が上記した細胞刺激活性を有しているか否かを測定する。該細胞刺激活性を有する化合物またはその塩はアゴニストであり、該細胞刺激活性を有しない化合物またはその塩はアンタゴニストである。

(ii) (a) 試験化合物をGPR40を含有する細胞に接触させ、上記した細胞刺激活性を測定する。細胞刺激活性を有する試験化合物はGPR40に対するア

ゴニストである。

(b) 本発明の化合物を GPR40 を含有する細胞に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物を GPR40 を含有する細胞に接触させた場合における細胞刺激活性を測定し、比較する。本発明の化合物による細胞刺激活性を減少させ得る試験化合物は GPR40 に対するアンタゴニストである。

より具体的には、実施例 202 に記載の評価基準を用いることができる。

#### 【0128】

GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストのスクリーニング用キットは、本発明の化合物と、GPR40、GPR40 を含有する細胞または GPR40 を含有する細胞の膜画分を含有するものなどである。

本発明のスクリーニング用キットの例としては、次のものが挙げられる。

##### 1. スクリーニング用試薬

##### a) 測定用緩衝液および洗浄用緩衝液

Hanks' Balanced Salt Solution (ギブコ社製) に、0.05% のウシ血清アルブミン (シグマ社製) を加えたもの。

孔径  $0.45\ \mu\text{m}$  のフィルターで濾過滅菌し、 $4^{\circ}\text{C}$  で保存するか、あるいは用時調製しても良い。

##### b) GPR40 標品

GPR40 を発現させた CHO 細胞を、12 穴プレートに  $5 \times 10^5$  個/穴で継代し、 $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、95% air で 2 日間培養したもの。

##### c) 標識した本発明の化合物 (以下、標識化合物という)

市販の [ $^3\text{H}$ ]、[ $^{125}\text{I}$ ]、[ $^{14}\text{C}$ ]、[ $^{35}\text{S}$ ] などで標識した本発明の化合物。水溶液の状態のものを  $4^{\circ}\text{C}$  あるいは  $-20^{\circ}\text{C}$  にて保存し、用時に測定用緩衝液にて  $1\ \mu\text{M}$  に希釈する。

##### d) 本発明の化合物の標準液 (以下、非標識化合物標準液という)

本発明の化合物を 0.1% ウシ血清アルブミン (シグマ社製) を含む PBS で  $1\text{mM}$  となるように溶解し、 $-20^{\circ}\text{C}$  で保存する。

#### 【0129】

##### 2. 測定法

a) 12穴組織培養用プレートにて培養したGPR40発現CHO細胞を、測定用緩衝液1mlで2回洗浄した後、490 $\mu$ lの測定用緩衝液を各穴に加える。

b)  $10^{-3} \sim 10^{-10}$  Mの試験化合物溶液を5 $\mu$ l加えた後、標識化合物を5 $\mu$ l加え、室温にて1時間反応させる。非特異的結合量を知るためには試験化合物の代わりに $10^{-3}$  Mの非標識化合物標準液 ( $10^{-3}$  M) を5 $\mu$ l加えておく。

c) 反応液を除去し、1mlの洗浄用緩衝液で3回洗浄する。細胞に結合した標識リガンドを0.2N NaOH-1% SDSで溶解し、4mlの液体シンチレーターA (和光純薬製) と混合する。

d) 液体シンチレーションカウンター (ベックマン社製) を用いて放射活性を測定し、Percent Maximum Binding (PMB) を次の式で求める。

$$\text{PMB} = [ (B - \text{NSB}) / (B_0 - \text{NSB}) ] \times 100$$

PMB: Percent Maximum Binding

B: 検体を加えた時の値

NSB: Non-specific Binding (非特異的結合量)

B<sub>0</sub>: 最大結合量

#### 【0130】

本発明のスクリーニング方法の特徴は、GPR40とその内因性リガンドである脂肪酸とを用いてスクリーニングされた本発明の化合物をサロゲートリガンドとして用いて、GPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストをスクリーニングすることにある。かかる合成リガンドを用いることは、リガンドへの標識が容易であり、効率良くスクリーニングを行うことができるという点で、天然物である内因性リガンドを用いたスクリーニングと比較して有利である。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩は、GPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストである。

#### 【0131】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる



GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニスト等は塩を形成していてもよく、そのような塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、有機酸など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

GPR40 アゴニストは、GPR40 に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性と同様の作用を有しているので、脂肪酸が有する生理活性に応じて安全で低毒性な医薬として有用である。

GPR40 アンタゴニストは、GPR40 に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を抑制することができるので、脂肪酸の生理活性を抑制するための安全で低毒性な医薬として有用である。

脂肪酸と GPR40 との結合力を増強する化合物は、GPR40 に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を増強することができるので、脂肪酸が有する生理活性に応じて安全で低毒性な医薬として有用である。

脂肪酸と GPR40 との結合力を減少させる化合物は、GPR40 に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を減少させることができるので、脂肪酸の生理活性を抑制するための安全で低毒性な医薬として有用である。

具体的には、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる①GPR40 アゴニストまたは②脂肪酸と GPR40 との結合力を増強する化合物またはその塩は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤、脾臓機能調節剤（例、脾臓機能改善剤）、インスリン分泌促進剤、血糖低下剤、脾β細胞保護剤として有用である。糖尿病には、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病などが含まれる。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる①GPR40に対するアンタゴニストまたは②脂肪酸とGPR40との結合力を減少させる化合物またはその塩は、例えば、肥満、高脂血症、2型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患、脂肪毒性、癌などの疾患に対する予防・治療剤、膵臓機能調節剤（例、膵臓機能改善剤）、インスリン分泌抑制剤、血糖上昇剤として有用である。

#### 【0132】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストは、前記した併用薬剤と組み合わせて用いることができる。この際、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストおよび併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストと併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、例えばGPR40アゴニスト1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

#### 【0133】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストを上記の医薬組成物として使用する場合、前記した本発明の化合物を含有する医薬組成物と同様にして製剤化することができる。

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば、ヒトや哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。

GPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストの投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に例えば、糖尿病患者（体重60kgとして）においては、一日につきGPR40アゴニスト約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mgである。非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形では通常例えば、糖尿病患者（体重60kgとして）においては、一日につきGPR40アゴニスト約0.01～30mg程度、好ましくは約0.1～20mg程度、より好ましくは約0.1～10mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重60kg当たりに換算した量を投与することができる。

#### 【0134】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- Hz : ヘルツ (Hertz)

$\text{CDCl}_3$  : 重クロロホルム

$\text{DMSO-d}_6$  : 重ジメチルスルホキシド

$^1\text{H NMR}$  : プロトン核磁気共鳴

【0135】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA	: デオキシリボ核酸
cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
A	: アデニン
T	: チミン
G	: グアニン
C	: シトシン
U	: ウラシル
RNA	: リボ核酸
mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
ATP	: アデノシン三リン酸
EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム

【0136】

Gly	: グリシン
Ala	: アラニン
Val	: バリン

Leu	: ロイシン
Ile	: イソロイシン
Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Cys	: システイン
Met	: メチオニン
Glu	: グルタミン酸
Asp	: アスパラギン酸
Lys	: リジン
Arg	: アルギニン
His	: ヒスチジン
Phe	: フェニルアラニン
Tyr	: チロシン
Trp	: トリプトファン
Pro	: プロリン
Asn	: アスパラギン
Gln	: グルタミン
pGlu	: ピログルタミン酸
*	: 終止コドンに対応する
Me	: メチル基
Et	: エチル基
Bu	: ブチル基
Ph	: フェニル基
TC	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

## 【0137】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos	: p-トルエンスルフォニル
CHO	: ホルミル

Bz l	: ベンジル
Cl <sub>2</sub> Bz l	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOBT	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ- 1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

## 【0138】

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

配列番号: 1

マウスGPR40のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 2

マウスGPR40をコードするcDNAの塩基配列を示す。

配列番号: 3

ラットGPR40のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 4

ラットGPR40をコードするcDNAの塩基配列を示す。

配列番号: 5

ヒトGPR40のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 6

ヒト GPR40 をコードする cDNA の塩基配列を示す。

配列番号: 7

カニクイザル GPR40 のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 8

カニクイザル GPR40 をコードする cDNA の塩基配列を示す。

配列番号: 9

ハムスター GPR40 のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 10

ハムスター GPR40 をコードする cDNA の塩基配列を示す。

配列番号: 11

以下の参考例 129 における PCR 反応で使用したセンス鎖プライマーの塩基配列を示す。

配列番号: 12

以下の参考例 129 における PCR 反応で使用したアンチセンス鎖プライマーの塩基配列を示す。

配列番号: 13

以下の参考例 130 における PCR 反応で使用したプライマー 1 の塩基配列を示す。

配列番号: 14

以下の参考例 130 における PCR 反応で使用したプライマー 2 の塩基配列を示す。

配列番号: 15

以下の参考例 131 における PCR 反応で使用したプライマー 3 の塩基配列を示す。

配列番号: 16

以下の参考例 131 における PCR 反応で使用したプライマー 4 の塩基配列を示す。

配列番号: 17

以下の参考例 132 における PCR 反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

す。

配列番号: 18

以下の参考例 132 における PCR 反応で使したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号: 19

以下の参考例 132 における PCR 反応で使したプローブの塩基配列を示す。

配列番号: 20

以下の参考例 132 における PCR 反応で使したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号: 21

以下の参考例 133 における PCR 反応で使したプライマー 1 の塩基配列を示す。

配列番号: 22

以下の参考例 133 における PCR 反応で使したプライマー 2 の塩基配列を示す。

#### 【0139】

後述の参考例 130 で得られた形質転換体 *Escherichia coli* TOP10/Zero Blunt-mGPR40 は 2002 年 3 月 18 日から茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 (郵便番号 305-8566) の独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号 FERM BP-7967 として、2002 年 2 月 14 日から大阪府大阪市淀川区十三本町 2-17-85 (郵便番号 532-8686) の財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号 IFO 16762 として寄託されている。

後述の参考例 131 で得られた形質転換体 *Escherichia coli* JM109/pCR2.1-rGPR40 は 2002 年 3 月 18 日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号 FERM BP-7968 として、2002 年 2 月 14 日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号 IFO 16763 として寄託されている。



後述の参考例132で得られた形質転換体*Escherichia coli* JM109/pCR2.1-monkey GPR40は2002年7月23日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号FERM BP-8125として寄託されている。

後述の参考例133で得られた形質転換体*Escherichia coli* JM109/pTA hamstar GPR40は、形質転換体*Escherichia coli* JM109/pTA hamster GPR40として、2002年12月11日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号FERM BP-8258として寄託されている。

#### 【0140】

##### 【実施例】

参考例1 4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g、3.9 mmol)、ベンジルアルコール (0.48 mL、4.7 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.2 g、4.7 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (0.73 mL、4.7 mmol) を滴下し、混合物を氷冷下で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=17:3) で精製し、表題化合物 (0.62 g、収率 59%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.29-7.44 (5H, m)。

#### 【0141】

参考例2 4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル (0.60 g、2.2 mmol) のメタノール (20 mL) 懸濁液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、混合物を60℃で15時間攪拌した。反応液に2規定塩酸 (3 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.38 g、収率 67%) を得た。

融点 123-124 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.04 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.28-7.44 (5H, m)。

【0142】

参考例 3 4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとフェネチルアルコールから表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

【0143】

参考例 4 4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル (0.65 g, 2.3 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、混合物を 50 °C で 1 時間撹拌した。反応液に 2 規定塩酸 (2.5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.50 g、収率 81%) を得た。

融点 91-92 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

【0144】

参考例 5 4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチル (0.40 g, 2.1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (0.11 g, 2.7 mmol) を加えて30分撹拌した後、1-ブロモ-3-フェニルプロパン (0.53 g, 2.7 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル

で抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=18:1）で精製し、表題化合物（0.29 g、収率 46%）を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.04-2.13 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.19-7.31 (5H, m)。

【0145】

参考例 6 4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点 109-110 °C（ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05-2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.80 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.16-7.31 (5H, m)。

【0146】

参考例 7 4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと1-クロロ-4-フェニルブタンから表題化合物を得た。収率 55%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.76-1.85 (4H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.92-3.96 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H)。

【0147】

参考例 8 4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 61%。

融点79.5-80.0 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.90 (4H, m), 2.61-2.70 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.92-3.96 (2H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12-7.31 (m, 5H)。

【0148】

参考例 9 4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸エチル

4-アミノベンゼンプロパン酸エチル (0.70 g, 3.6 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、4-フェノキシ安息香酸 (0.85 g, 4.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.76 g, 4.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール—水和物 (0.61 g, 4.0 mmol) を加えて室温で16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1) で精製し、表題化合物 (0.96 g、収率 68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.03-7.08 (4H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (2H, t,  $J=8.5$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

【0149】

参考例 10 4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 76%。

融点214-215 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.52 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.45 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.11 (1H, s)。

【0150】

参考例 11 4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

氷冷したN-メチル-4-フェニル-2-チアゾールアミン (0.30 g、1.7 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (72 mg、1.8 mmol) を加えて 30 分撹拌した後、4-[(3-ブロモプロピル)オキシ]ベンゼンプロパン酸エチル (0.57 g、1.8 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=15:1) で精製し、表題化合物 (0.58 g、収率 80%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.14 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.82-7.85 (2H, m)。

【0151】

参考例 12 4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 13%。融点 89-90 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.23 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.14 (3H, s), 3.73 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.69 (1H, s), 6.84 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23-7.33 (1H, m), 7.35 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【0152】

参考例 13 1-[(4-プロモ-2,6-ジフルオロフェニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

参考例 1 と同様の方法を用いて、1-インダノールと4-プロモ-2,6-ジフルオロフェノールから表題化合物を得た。収率 74%。

融点 46-46 °C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.34-2.40 (2H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 5.64 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 7.04-7.13 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.28-7.32 (3H, m)。

## 【0153】

参考例 14 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例 9 と同様の方法を用いて、3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸エチルと 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]安息香酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 89%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.10 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.86 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.38 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.82-7.87 (3H, m)。

## 【0154】

参考例 15 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 79%。

融点 183-184  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.08 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (4H, m), 7.55 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.80-7.87 (5H, m)。

## 【0155】

参考例 16 (E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-プロパン酸メチル

参考例 34 と同様の方法を用いて、1-[(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデンから表題化合物を得た。収率 40%。

融点 74-75 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.37-2.43 (2H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 2.32-3.32 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.74 (1H, t,  $J=4.5$  Hz), 6.34 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J=16$  Hz)。

【0156】

参考例 17 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼン酢酸メチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 69%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-2.30 (1H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.70 (3H, s), 5.75 (1H, dd,  $J=6.6$  Hz, 4.4 Hz), 6.95-6.98 (2H, m), 7.21-7.32 (5H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

。

【0157】

参考例 18 4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-ニトロベンジルプロミドから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 41%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.23-8.28 (2H, m)。

【0158】

参考例 19 4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 179-181 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.24 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

## 【0159】

参考例 20 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 121.0-121.5 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-2.26 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 3.61 (2H, s), 5.74 (1H, dd,  $J=6.7$  Hz, 4.4 Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.99-7.34 (5H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

## 【0160】

参考例 21 4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

4-フェノキシフェノール (1.0 g, 5.4 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド (0.67 g, 5.4 mmol)、炭酸カリウム (0.75 g, 5.4 mmol) を加え、混合物を 100 °C で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (1.4 g、収率 89%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02-7.12 (9H, m), 7.36 (2H, dd,  $J=7.5$  Hz, 8.5 Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.92 (1H, s)。

## 【0161】

参考例 22 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンズアルデヒド

参考例 21 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシビフェニルと 4-フルオロベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 37%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10-7.19 (4H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.58-7.66 (4H, m), 7.87 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.94 (1H, s)。

## 【0162】

参考例 23 4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

参考例 21 と同様の方法を用いて、4-ベンジルオキシフェノールと 4-フルオロベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 57%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.08 (2H, s), 7.00-7.03 (6H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 7.



83 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.91 (1H, s)。

【0163】

参考例 24 4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンジルアルコール

参考例 32 と同様の方法を用いて、4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 82%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (1H, s), 4.66 (2H, s), 6.98–7.01 (8H, m), 7.09 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.31–7.36 (4H, m)。

【0164】

参考例 25 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンジルアルコール

参考例 32 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 66%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (1H, s), 4.69 (2H, s), 7.03–7.08 (4H, m), 7.35–7.48 (5H, m), 7.54–7.58 (4H, m)。

【0165】

参考例 26 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンズアルデヒド

4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノール (1.0 g, 3.2 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に二酸化マンガン (4.0 g) を加え室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.80 g、収率 81%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.10 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.25–7.30 (1H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.83–7.88 (4H, m), 10.00 (1H, s)。

【0166】

参考例 27 (E)-3-[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]プロパン酸エチル

氷冷したジエチルホスホノ酢酸エチル (0.81 g、3.6 mmol) のテトラヒドロフ

ラン (10 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.14 g、3.4 mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンズアルデヒド (0.80 g、2.6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.96 g、収率 98%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.08 (3H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.80 (2H, s), 6.42 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.74 (1H, s), 7.25-7.39 (5H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【0167】

参考例 28 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸エチル

(E)-3-[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]プロパン酸エチル (0.60 g、1.6 mmol)、塩化ニッケル六水和物 (0.41 g、3.2 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.30 g、8.0 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.39 g、収率 64%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.06 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.73 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。

【0168】

参考例 29 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 64%。

融点 109-110 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.06 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【0169】

参考例 30 4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコール

参考例 32 と同様の方法を用いて、4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 88%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (1H, s), 4.65 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.92-6.96 (6H, m), 7.29-7.45 (7H, m)。

【0170】

参考例 31 2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン

5-ヒドロキシインドノン (1.0 g、6.2 mmol)、ベンジルアルコール (0.65 g、5.6 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.7 g、8.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン (2.1 g、8.4 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 97%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 7.70 (1H, d,  $J=9.1$  Hz)。

【0171】

参考例 32 2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オール

2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン (1.3 g、5.46 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) の混液に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.41 g、11 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) で

精製し、表題化合物 (1.16 g、収率 89%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 1.85-2.05 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 7.25-7.45 (6H, m)。

【0172】

参考例 33 2-(4-プロモフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-インダノールと 4-プロモフェノールから表題化合物を得た。収率 59%。

融点 83-84 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.13 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 3.18 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 3.33 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 3.39 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 5.09-5.15 (1H, m), 6.78 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.16-7.26 (4H, m), 7.37 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)。

【0173】

参考例 34 (E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]フェニル]-2-プロパン酸メチル

2-(4-プロモフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (1.4 g、4.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.7 mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (1.0 g、12 mmol)、アクリル酸メチル (0.86 mL、9.5 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (2.0 g、7.1 mmol) および酢酸パラジウム (31 mg、0.14 mmol) を加え、100 °C で 24 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後ろ過し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.96 g、収率 69%) を得た。

融点 115-116 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.16 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 3.21 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 3.37 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.43 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.80 (3H, s), 5.17-5.23 (1H, m), 6.31 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.17-7.27 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=16$  Hz)。

【0174】

## 参考例 35 (4-メトキシフェノキシ)酢酸エチル

4-メトキシフェノール (5.0 g, 40 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (1.6 g, 40 mmol) を氷冷下に加え、混合物を 30 分間攪拌した。これにブromo酢酸エチル (7.4 g, 44 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7:1) で精製し、表題化合物 (8.0 g、収率 94%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.77 (3H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.57 (2H, s), 6.81-6.89 (4H, m)。

【0175】

## 参考例 36 (4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチル

(4-メトキシフェノキシ)酢酸エチル (2.0 g, 9.5 mmol)、エタンチオール (2.8 mL, 38 mmol) および塩化アルミニウム (5.1 g, 38 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を、氷冷下で 40 分間攪拌した。反応液をクロロホルムと飽和重曹水の混液に注いだ後、セライトろ過した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (1.4 g、収率 75%) を得た。

融点 123-124°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.56 (2H, s), 6.73-6.84 (4H, m)。

【0176】

## 参考例 37 [4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸エチル

(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチル (0.49 g, 2.5 mmol)、4-フェニルブチルブロミド (0.59 g, 2.8 mmol)、炭酸カリウム (0.69 g, 5.0 mmol) およびヨウ化カリウム (30 mg, 0.50 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を室温で 30 分間、さらに 50 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルと飽和食塩水で分配した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4:1) で精製し、表題化合物 (0.62 g

、収率 76%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.78–1.83 (4H, m), 2.66–2.71 (2H, m), 3.90–3.94 (2H, m), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.56 (2H, s), 6.79–6.87 (4H, m), 7.18–7.21 (3H, m), 7.27–7.31 (2H, m)。

【0177】

参考例 38 [4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸

[4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸エチル (0.59 g, 1.8 mmol)、水酸化リチウム一水和物 (0.15 g, 3.6 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL)、メタノール (1 mL) および水 (3 mL) の混合物を室温で 48 時間攪拌した。1N 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (0.48 g, 収率 89%) を得た。

融点 116–117°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78–1.82 (4H, m), 2.66–2.71 (2H, m), 3.90–3.94 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.81–6.88 (4H, m), 7.16–7.21 (3H, m), 7.27–7.31 (2H, m)。

。

【0178】

参考例 39 [(4-メトキシフェニル)チオ]酢酸エチル

4-メトキシチオフェノール (15 g, 0.11 mol)、トリエチルアミン (28 mL, 0.20 mol) およびテトラヒドロフラン (150 mL) の氷冷混合物にプロモ酢酸エチル (21 g, 0.13 mol) を加え、室温で一晩攪拌した。エタノール (10 mL) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルと水で分配した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、表題化合物 (22 g, 収率 92%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.51 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0179】

## 参考例 40 [(4-ヒドロキシフェニル)チオ]酢酸エチル

参考例 36 と同様の方法を用いて、[(4-メトキシフェニル)チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 91%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.51 (2H, s), 4.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0180】

## 参考例 41 [[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸エチル

参考例 37 と同様の方法を用いて、[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 88%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.76-1.84 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.93-3.97 (2H, m), 4.13 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.18-7.21 (3H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0181】

## 参考例 42 [[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、[[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 75%。

融点 73.5-74.5°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-1.82 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.93-3.97 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.16-7.21 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0182】

## 参考例 43 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

(E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]フェニル]-2-プロパン酸メチル (0.76 g, 2.6 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (5 mL) および 10% パラジウム炭素 (50% 含水品, 0.10 g) の混合物を水素雰囲気

下、室温で一晩攪拌した。反応液をろ過後、濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。水洗後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル-メタノールから再結晶し、表題化合物 (0.85 g、収率 89%) を得た。

融点 73-74 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.13 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.19 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.33 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 3.38 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.17-7.25 (4H, m)。

【0183】

参考例 44 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 138-139°C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.13 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.19 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.33 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 3.38 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.16-7.25 (4H, m)。

【0184】

参考例 45 4-[(4-アミノフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.55 g、1.67 mmol)、塩化ビスマス(III) (0.79 g、2.5 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.51 g、13 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.13 g、収率 25%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (5H, br s), 4.90 (2H, s), 6.69 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz),



7.10 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.3 Hz)。

【0185】

参考例 46 4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとナフタレン-2-メタノールから表題化合物を得た。収率 83%。

融点 111-112 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.82-7.88 (4H, m)。

【0186】

参考例 47 4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 96%。

融点 173-174 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.21 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.82-7.88 (4H, m)。

【0187】

参考例 48 4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとナフタレン-1-メタノールから表題化合物を得た。収率 84%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.68 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.44-7.60 (4H, m), 7.84-7.91 (2H, m), 8.03-8.06 (1H, m)。

【0188】

参考例 49 4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 105-106 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.44 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.42-7.58 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.01-8.05 (1H, m)。

【0189】

参考例 50 1H-インドール-2-メタノール

インドール-2-カルボン酸 (2.0 g, 12 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、テトラヒドロフラン (20mL) および N-ヒドロキシコハク酸イミド (1.5 g, 13 mmol) の混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.9 g, 15 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。0.5 M クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (20 mL)、テトラヒドロほう酸ナトリウム (1.9 g, 50 mmol) を氷冷下で加えた後、室温で 6 時間攪拌した。0.5 M クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物を得た。収率 56%。

融点 73.5-74.4 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.79 (1H, br s), 4.83 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.07-7.13 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.33 (1H, br s)。

【0190】

参考例 51 4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-プロモベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 68%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (1H, s)。

【0191】

## 参考例 52 4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 43%。

融点 97-98 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.01 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (1H, s)。

## 【0192】

## 参考例 53 4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

3-クマラノン (0.50 g, 3.7 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液にテトラヒドロほう酸ナトリウム (0.28 g, 7.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。0.5 規定塩酸 (10 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (10 mL)、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.46 g, 2.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.98 g, 3.8 mmol) およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.91 mL, 4.7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20:1) で精製し、表題化合物を得た。収率 17%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 4.58-4.70 (2H, m), 5.85-5.88 (1H, m), 6.85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.25-7.33 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m)。

## 【0193】

## 参考例 54 4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オ

キシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 60%。

融点 106-107 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 4.59-4.71 (2H, m), 5.86-5.89 (1H, m), 6.85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m)。

【0194】

参考例 55 4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル 4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.96 g, 2.8 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.77 g, 3.0 mmol)、酢酸カリウム (0.81 g, 8.3 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.067 g, 0.083 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下80 °Cで一晩加熱した。反応液を冷却後、反応液に3-プロモチオフェン (0.43 g, 2.6 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.067 g, 0.083 mmol)、2規定炭酸ナトリウム水溶液 (6.9 mL, 14 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下80 °Cで一晩加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=15:1) で精製し、表題化合物 (0.21 g、収率 22%) を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.89-6.94 (2H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 7.47 (1H, t,  $J=2.2$  Hz), 7.55 (1H, dt,  $J=7.5$  Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。

【0195】

参考例 56 4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。

融点 153.0-153.5 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.08 (2

H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.47 (5H, m), 7.55 (1H, dt, J=7.5 Hz, 1.5 Hz), 7.65 (1H, s)。

## 【0196】

参考例 57 4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]ベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.23 (1H, br s), 7.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.4 Hz), 8.44 (1H, br s)。

## 【0197】

参考例 58 4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 28%。

融点 112-113 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.24 (1H, br s), 7.31 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.5 Hz), 8.44-8.45 (1H, m)。

## 【0198】

参考例 59 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、2-チオフェンボロン酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 33%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3

H, s), 5.06 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.06-7.14 (3H, m), 7.28 (1H, dd,  $J=5.1$  Hz, 1.1 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.56 (1H, dt,  $J=7.4$  Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。

## 【0199】

参考例 60 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 127-128 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.07 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 3.5 Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.27-7.41 (4H, m), 7.57 (1H, dt,  $J=7.4$  Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。

## 【0200】

参考例 61 4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g, 2.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.56 g, 2.2 mmol)、酢酸カリウム (0.59 g, 6.0 mmol) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.049 g, 0.060 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下 80 °C で 8 時間加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をトルエン—メタノール—水 (5:1:1, 35 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (0.64 g, 6.0 mmol) を加え、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.12 g, 0.10 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.13 g、収率 16%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3

H, s), 5.13 (2H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.41-7.86 (2H, m), 8.41 (1H, dt,  $J=7.6$  Hz, 1.6 Hz), 8.42-8.52 (1H, m), 8.80 (2H, d, 4.8 Hz)。

#### 【0201】

参考例 6 2 4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 152-153 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J=4.9$  Hz), 7.49-7.60 (2H, m), 8.40 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.83 (2H, d,  $J=4.8$  Hz)。

#### 【0202】

参考例 6 3 4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[[3-プロモフェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g, 2.0 mmol)、2-ピリジルトリメチルスズ (0.60 g, 2.4 mmol) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II) (0.10 g, 0.070 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.24 g、収率 35%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.73-7.79 (2H, m), 7.93 (1H, dt,  $J=1.8$  Hz, 5.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.70 (1H, dt,  $J=4.7$  Hz, 1.4 Hz)。

#### 【0203】

参考例 6 4 4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 57%。

融点 160-161 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.12 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.71-7.81 (2H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.72-8.75 (1H, m)。

#### 【0204】

参考例 65 4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル  
実施例 22 と同様の方法を用いて、2-ナフチルボロン酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 93%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.42-7.53 (4H, m), 7.68 (1H, dt,  $J=7.4$  Hz, 1.5 Hz), 7.73-7.80 (2H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, br s)。

#### 【0205】

参考例 66 4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 134-135 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.43-7.53 (4H, m), 7.68 (1H, dt,  $J=7.5$  Hz, 1.5 Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 1.8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.85-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, br s)。

#### 【0206】

参考例 67 4-[[3-(5-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

4-[[3-プロモフェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g、2.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.56 g、2.2 mmol)、酢酸カリウム (0.59 g、6.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、アルゴン置換した



後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.049 g, 0.060 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下 80 °C で一晩加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をトルエン—メタノール—水 (5:1:1, 35 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (0.64 g, 6.0 mmol) を加え、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.12 g, 0.10 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで洗浄した。続いて水層を 1 規定塩酸で中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.94 g, 収率 14%) を得た。

融点 166-167 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.54 (3H, s), 7.65 (1H, s), 8.96 (2H, s), 9.21 (1H, s)。

#### 【0207】

参考例 68 5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オン

N,N-ジメチルアクリルアミド (6.6 g, 71 mmol) のジクロロエタン (400 mL) 溶液に氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (20 g, 71 mmol) のジクロロエタン (50 mL) 溶液をゆっくりと滴下した。混合物にチオフェン (6.0 g, 71 mmol) のジクロロエタン (50 mL) 溶液を加え、15 時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1 から 4:1) で精製し、表題化合物 (3.8 g, 収率 39%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00 (2H, t,  $J=4.7$  Hz), 3.19 (2H, t,  $J=4.7$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=5.1$  Hz)。

#### 【0208】

参考例 69 4-ヒドロキシベンゼンプロパンアミド

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (1.5 g, 8.3 mmol) に 25% アンモニ

ア水 (30 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.43 g、収率 31%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.65 (1H, s), 5.25 (2H, br s), 6.76 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)。

【0209】

参考例 70 4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンアミド

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-クロロ-1-インダノンから 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパンアミドと縮合させ、表題化合物を得た。5-クロロ-1-インダノンからの収率 21%。

融点 158–159 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21 (1H, m), 2.49–2.61 (3H, m), 2.83–2.96 (3H, m), 3.11 (1H, m), 5.36 (2H, br s), 5.67 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14–7.33 (5H, m)。

【0210】

参考例 71 5-[[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン

5-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2,4-チアゾリジンジオン (0.30 g、1.3 mmol) のジメチルスルホキシド (20 mL) 溶液に 3-(クロロメチル)ビフェニル (0.26 g、1.3 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (0.11 g、2.6 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間、50 °C でさらに 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8:2) で精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 96%) を得た。

融点 109–111 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.11 (1H, dd,  $J=9.4$  Hz, 14.1 Hz), 3.46 (1H, dd,  $J=3.9$  Hz, 14.1 Hz), 4.80 (1H, dd,  $J=3.9$  Hz, 9.4 Hz), 5.11 (2H, s), 6.95 (2H, d,

J=8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30-7.65 (9H, m), 7.99 (1H, s)。

【0211】

参考例 72 5-[[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン

参考例 71 と同様の方法を用いて、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンと 1-(クロロメチル)-3-フェノキシベンゼンから表題化合物を得た。収率 23%。

融点 101-102 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.10 (1H, dd, J=9.5 Hz, 14.2 Hz), 3.45 (1H, dd, J=3.8 Hz, 14.2 Hz), 4.50 (1H, dd, J=3.8 Hz, 9.5 Hz), 5.01 (2H, s), 6.89-7.19 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 8.25 (1H, s)。

【0212】

参考例 73 4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニトリル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-クロロ-1-インダノンから 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパンニトリルと縮合させ、表題化合物を得た。5-クロロ-1-インダノンからの収率 59%。

融点 97-98 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24 (1H, m), 2.49-2.63 (3H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 3.12 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.34 (3H, m)。

【0213】

参考例 74 4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ベンゼンプロパンアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (0.3 g, 0.95 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、メタンスルホンアミド (90 mg, 0.95 mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン (0.12 g, 0.95 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.17 mL

、0.95 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、表題化合物 (0.10 g、収率 30%) を得た。

融点 140-141 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.62 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 2.85-2.98 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.25 (3H, s), 5.68 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.19-7.34 (3H, m), 7.67 (1H, br s)。

#### 【0214】

参考例 75 N-[3-[4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]プロピル]アセトアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニトリル (0.50 g、1.7 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (77 mg、2.0 mmol) を加え、氷浴中で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。得られた油状物をピリジン (20 mL) に溶解した後、無水酢酸 (0.18 mL、0.95 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (0.11 g、収率 18%) を得た。

融点 111-112 °C (ジエチルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.24 (1H, m), 2.50-2.64 (3H, m), 2.90 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.28 (2H, dt,  $J=6.6$  Hz, 6.7 Hz), 5.40 (1H, br s), 5.68 (1H, t,  $J=4.6$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.19-7.34 (3H, m)。

#### 【0215】

参考例 76 N-[3-[4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]プロピル]メタンスルホンアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニ

トリル (1.0 g, 3.4 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.16 g, 4.1 mmol) を加え、混合物を氷浴中で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。得られた油状物をクロロホルム (20 mL) に溶解した後、氷冷した。これにトリエチルアミン (0.47 mL, 3.4 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.36 mL, 3.4 mmol) を加え、混合物を氷冷下で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7:3) で精製し、表題化合物 (0.15 g、収率 11%) を得た。

融点 89-90 °C (ジエチルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.90 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.07-3.19 (3H, m), 4.29 (1H, br), 5.67 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 6.5 Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.19-7.34 (3H, m)。

#### 【0216】

参考例 77 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オン

60% 水素化ナトリウム (2.7 g, 68 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (30 mL) 溶液に 1-インダノン (3.0 g, 23 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を室温で 10 分間撹拌した後、ヨウ化メチル (5.7 mL, 91 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.0 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (6H, s), 3.01 (2H, s), 7.35-7.44 (2H, m), 7.59 (1H, dt,  $J=1.2$  Hz, 7.6 Hz), 7.76 (1H, d,  $J=7.8$  Hz)。

#### 【0217】

参考例 78 [4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸メチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 42%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.86 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.33-7.64 (9H, m)。

## 【0218】

参考例 79 [4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 88%。

融点 132-133  $^{\circ}\text{C}$  (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.63 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.31-7.64 (9H, m)。

## 【0219】

参考例 80 2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.54 (6H, s), 4.24 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.86 (4H, m), 7.30-7.47 (5H, m), 7.53-7.64 (4H, m)。

## 【0220】

参考例 81 2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 114-115  $^{\circ}\text{C}$  (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (6H, s), 5.08 (2H, s), 6.92 (4H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.54-7.64 (4H, m)。

## 【0221】

参考例 82 [4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸メチルと(3-フェノキシフェニル)メタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 47 %。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (3H, s), 4.58 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.86 (4H, m), 6.90-7.18 (6H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

【0222】

参考例 83 [4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 86%。

融点 115-116 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.63 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.81-7.16 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

【0223】

参考例 84 2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 63%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.56 (6H, s), 2.20 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.13 (1H, m), 4.25 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.67 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.88 (4H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【0224】

参考例 85 2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 71 %。

融点 107-108 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (6H, s), 2.22 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.14 (1H, m), 5.70 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.94 (4H, s), 7.21-7.32 (3H, m), 7.41 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)。

【0225】

参考例 86 2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと (3-フェノキシフェニル)メタノールから表題化合物を得た。収率 78%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.54 (6H, s), 4.23, (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.97 (2H, s), 6.82 (4H, s), 6.89-7.14 (6H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

【0226】

参考例 87 2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 99%。

非晶質。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (6H, s), 4.99 (2H, s), 6.85-7.15 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

【0227】

参考例 88 [4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]酢酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 52%。

油状。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.67 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 6.6 Hz), 6.86-6.96 (4H, m), 7.21-7.30 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)。

## 【0228】

参考例 89 [4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]酢酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。

融点 99-100 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.12 (1H, m), 4.66 (2H, s), 5.68 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.90 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)。

## 【0229】

参考例 90 3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸 (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エステル

実施例 105 と同様の方法を用いて、(3-ヒドロキシフェニル)酢酸と 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 81%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.03-2.24 (2H, m), 2.44-2.59 (2H, m), 2.83-2.96 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.61 (2H, s), 5.71-5.75 (1H, m), 6.21-6.24 (1H, m), 6.88-6.94 (3H, m), 7.18-7.31 (7H, m), 7.36-7.43 (2H, m)。

## 【0230】

参考例 91 3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸 (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エステルから表題化合物を得た。収率 61%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.25 (1H, m), 2.49-2.61 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.62 (2H, s), 5.73-5.77 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.20-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.65 (1H, br s)。

## 【0231】

参考例 92 2,3-ジヒドロ-1-(3-ヨードフェノキシ)-1H-インデン

実施例 105 と同様の方法を用いて、3-ヨードフェノールと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 37%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18-2.23 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 5.71-5.75 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.37-7.40 (2H, m)。

## 【0232】

参考例 93 3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸エチル

2,3-ジヒドロ-1-(3-ヨードフェノキシ)-1H-インデン (1.5 g, 4.5 mmol)、テトラヒドロフラン (8 mL)、0.5 M 臭化 4-エトキシ-4-オキソブチル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 (13 mL, 6.5 mmol) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (28 mg, 0.04 mmol) の混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈後水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.70 g、収率 48%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.94-2.04 (2H, m), 2.18-2.36 (3H, m), 2.53-2.67 (3H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 4.12 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 5.74-5.78 (1H, m), 6.79-6.87 (2H, m), 7.21-7.30 (5H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

## 【0233】

参考例 94 3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸エチルから表題化合物を得た。収率 80%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.93 (2H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.39 (2H, t,  $J=7.5$  Hz)

), 2.57-2.62 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 5.74-5.78 (1H, m), 6.79-6.88 (3H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.2 Hz), 9.76 (1H, br s)。

## 【0 2 3 4】

参考例 9 5 4-[(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 1 0 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリンメタノールから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 111-112 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, s), 7.93-7.97 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.35 (1H, s)。

## 【0 2 3 5】

参考例 9 6 4-(2-トリフルオロメチル-4-クロロキノリン-5-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例 1 0 6 と同様の方法で、4-[(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 175-176 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.47 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.76 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.33 (2H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.15-7.17 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.07-8.13 (1H, m), 8.29 (1H, s), 12.08 (1H, br s)。

## 【0 2 3 6】

参考例 9 7 4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 1 0 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 1-ナフタレンエタノールから表題化合物を得た。収率 63%。

融点 112-114 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.57 (

2H, t, J=7.4 Hz), 3.66 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.82 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.56 (4H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.10-8.11 (1H, m)。

## 【0237】

参考例 98 4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 89%。

融点 111-112 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.83 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.55 (4H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.10-8.11 (1H, m), 9.85 (1H, br s)。

## 【0238】

参考例 99 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチルおよび 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (3.0 g, 17 mmol) の 28% アンモニア水溶液 (10 mL) を水冷下し、ヨウ素 (4.7 g, 18 mmol)、ヨウ化カリウム (4.6 g, 28 mmol) および水 (10 mL) の混合物を滴下した。反応混合物を 1.5 時間攪拌した後、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル=5:1 の溶出液から 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル (3.0 g、収率 59%) を得た。

融点 64-66°C (酢酸エチル—石油エーテルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 5.63 (1H, s), 7.52 (2H, s)。

さらにヘキサン/酢酸エチル=5:1 の溶出液から 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチル (1.6 g、収率 22%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.84 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.50 (1H, s)。

## 【 0 2 3 9 】

参考例 1 0 0 2-(4-メトキシフェニル)-7-ヨード-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル (0.89 g, 2.1 mmol)、4-メトキシエチニルベンゼン銅 (0.63 g) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液を 120  $^{\circ}\text{C}$  で一晩撹拌した。溶媒留去後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6:1) で精製し、表題化合物 (0.67 g、収率 74%) を得た。

融点 103-104  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.91 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

## 【 0 2 4 0 】

参考例 1 0 1 2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

2-(4-メトキシフェニル)-7-ヨード-5-ベンゾフランプロパン酸メチル (0.61 g、1.4 mmol)、亜鉛 (0.92 g、14 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (30 mL) および 2 規定塩化水素メタノール溶液 (3.0 mL) の混合物を一晩加熱還流した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6:1) で精製し、表題化合物 (0.11 g、収率 26%) を得た。

融点 74-75  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.68 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.04 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.10-7.13 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m)。

## 【0 2 4 1】

参考例 1 0 2 2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸

実施例 1 0 6 と同様の方法を用いて、2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 74%。

融点 211-212 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.82 (3H, s), 7.06 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m), 7.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 12.08 (1H, br s)。

## 【0 2 4 2】

参考例 1 0 3 2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

参考例 1 0 0 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチルと3-メトキシエチニルベンゼン銅から表題化合物を得た。収率 19%。

融点 74-75 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  2.68 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.04 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.10-7.13 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m)。

## 【0 2 4 3】

参考例 1 0 4 2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸

実施例 1 0 6 と同様の方法を用いて、2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 83%。

融点 134-135 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.85 (3H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.38-7.54 (6H, m), 12.12 (1H, br s)。

## 【0 2 4 4】

参考例 1 0 5 4-メトキシエチニルベンゼン銅

硫酸銅・五水和物 (2.5 g、10 mmol)、28% アンモニア水 (10 mL)、水 (100 mL) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.4 g、20 mmol) の氷冷混合物に 4-メトキシエチニルベンゼン (1.3 g、10 mmol) のエタノール (60 mL) 溶液を加え、

混合物を 5 分間攪拌した。沈殿物をろ過後、水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して、表題化合物 (1.8 g、収率 92%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0245】

参考例 106 3-メトキシエチニルベンゼン銅

参考例 105 と同様の方法を用いて、3-メトキシエチニルベンゼンから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 90%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.76 (3H, s), 6.97-7.07 (3H, m), 7.30 (1H, t,  $J=8.1$  Hz)。

【0246】

参考例 107 4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、3-フリルボロン酸から表題化合物を得た。収率 83%。

油状。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.71 (1H, dd,  $J=1.8$  Hz, 0.7 Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.31-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.74-7.75 (1H, m)。

【0247】

参考例 108 4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 120-122 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.70-6.71 (1H, m), 6.92 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, s)。

【0248】

参考例 109 4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.80 g、2.3 mmol)、ピロール (0.17 g、2.5 mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン (19 mg、0.092 mmol)、炭酸セシウム (1.3 g、3.9 mmol) をトルエン (25 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (84 mg、0.092 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 °C で 18 時間加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=15:1) で精製し、表題化合物 (56 mg、収率 7%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.35 (2H, t,  $J=2.2$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09-7.15 (4H, m), 7.24-7.36 (4H, m)。

【0249】

参考例 110 4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 16%。

融点 120-122 °C (ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.08 (2H, s), 6.35 (2H, t,  $J=2.1$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=2.1$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.47 (4H, m)。

【0250】

参考例 111 4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 61 と同様の方法を用いて、2-プロモチアゾールから表題化合物を得た。収率 38%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3



H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.91 (1H, dt, J=7.2 Hz, 1.7 Hz), 8.05 (1H, s)。

## 【0251】

参考例 112 4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 126-127 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

## 【0252】

参考例 113 4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 61 と同様の方法を用いて、ヨードピラジンから表題化合物を得た。収率 54%。

油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.64-8.67 (1H, m), 9.05 (1H, d, J=1.4 Hz)。

## 【0253】

参考例 114 4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。

融点 167.0-167.5 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.26 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.2 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.65

(1H, dd, J=2.4 Hz, 1.6 Hz), 9.05 (1H, d, J=1.5 Hz)。

【0254】

参考例 115 4-[(5-プロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸  
メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-プロモ-2-クロロベンジルアルコールから  
表題化合物を得た。収率 54%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.69 (3  
H, s), 5.09 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.2  
4-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz)

。

【0255】

参考例 116 4-[(5-プロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(5-プロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]  
ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 66%。

収率 81%。

融点 120.0-120.5 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.09 (2  
H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.27 (1H, m)  
, 7.38 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz)。

【0256】

参考例 117 4-[(3-プロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸  
メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-プロモ-4-クロロベンジルアルコールから  
表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.66 (3  
H, s), 5.04 (2H, s), 6.85-6.89 (2H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.35 (3H, s)

。

## 【0257】

参考例 118 4-[(3-プロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3-プロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

収率 81%。

融点 156-158 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.35 (3H, s)。

## 【0258】

参考例 119 4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 61 と同様の方法を用いて、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから表題化合物を得た。収率 41%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.97-8.01 (2H, m), 8.11 (1H, br s), 8.95 (1H, br s)。

## 【0259】

参考例 120 4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 32%。

融点 155-156 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.12 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

。

## 【0260】

参考例 121 4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランメタノールから表題化合物を得た。収率 74%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)。

## 【0261】

参考例 122 4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。

融点 182-183 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)。

## 【0262】

参考例 123 4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(5-ブロモ-2-チエニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 2,6-ジメチルフェニルボロン酸から 4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。収率 83%。続いて、参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 120-121 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17 (6H, s), 2.65 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.20 (2H, s), 6.70 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.08-7.20 (6H, m)。

【0263】

参考例 124 4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-(2-ピリジニルオキシ)ベンゼンメタノールから 4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。収率 77%。さらに、参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 55%。

融点 146-147 (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.57 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.05 (2H, s), 6.86-6.92 (3H, m), 6.99-7.14 (4H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.40 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 8.19 (1H, d,  $J=4.3$  Hz)。

【0264】

参考例 125 4-[[4-(プロモメチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

$\alpha, \alpha'$ -ジプロモ-p-キシレン (11 g, 40 mmol)、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (1.7 g, 10 mmol)、炭酸カリウム (1.6 g, 12 mmol) をアセトン (200 mL) に溶解し、8 時間加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=18:1) で精製し、表題化合物 (0.78 g、収率 21%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.40 (4H, m)。

【0265】

## 参考例 126 3-ブromo-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (1.0 g、5.6 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (0.46 g、6.1 mmol) を加え、さらに臭素 (0.89 g、5.6 mmol) を反応液が発熱しないように水浴で冷却しながら滴下した。混合物を室温で 30 分間攪拌した後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (0.68 g、収率 47%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=1.9$  Hz, 8.3 Hz), 7.30 (1H, d,  $J=1.9$  Hz)。

【0266】

## 参考例 127 4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 6-ベンゾチアゾールメタノールから表題化合物を得た。収率 66%。

融点 103-106 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.55-7.58 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.00 (1H, s)。

【0267】

## 参考例 128 4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 88%。

融点 176-177 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.48 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.22 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.24 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.08 (1H, br s)。

## 【0268】

実施例 1 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。

融点 103-104 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.38 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.87-2.96 (3H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 5.73 (1H, dd,  $J=4.9$  Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

## 【0269】

実施例 2 4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 69-70 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.85 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.33 (1H, t,  $J=4.1$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14-7.24 (5H, m), 7.36-7.39 (1H, m)。

## 【0270】

実施例 3 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。

融点 99-100 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.30 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.06-3.14 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.67 (1H, dd,  $J=6.5, 3.6$  Hz), 6.85-6.93 (4H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.30-7.44 (6H, m)。

## 【0271】

実施例 4 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 60%。

融点 130-131 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.07 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.34-7.41 (6H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。

## 【0272】

実施例 5 4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 144-145 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.00 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.00-7.03 (4H, m), 7.08-7.15 (3H, m), 7.34 (2H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

## 【0273】

実施例 6 4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を粉末として得た。収率 11%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.50 (7H, m)。

## 【0274】

実施例 7 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-



フェニルベンジルプロミドから4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルを得た。このものを参考例4と同様の方法を用いて表題化合物に導いた。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 11%。

融点187-189 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.08 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.50-7.60 (4H, m)。

#### 【0275】

実施例8 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。

融点125-126 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.50-7.61 (3H, m), 7.65 (1H, s)。

#### 【0276】

実施例9 4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 50%。

融点94-95 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.01 (2H, s), 6.86-6.90 (2H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.08-7.17 (5H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

#### 【0277】

実施例10 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点103-104 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.91 (2

H, s), 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.50 (8H, m), 7.60-7.70 (1H, m)。

## 【 0 2 7 8 】

実施例 1 1 4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点 114-115 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.13 (2H, s), 6.86-6.92 (3H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.4 Hz)。

## 【 0 2 7 9 】

実施例 1 2 4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 84%。

融点 141-142 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.65 (5H, m), 7.79-7.84 (4H, m)。

## 【 0 2 8 0 】

実施例 1 3 4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 177-178 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.14 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.74-7.81 (4H, m)。

## 【 0 2 8 1 】

## 実施例 14 4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 43 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-(プロモメチル)ベンゾフェノンから 4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。次いで、参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 73%。

融点 84-85 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.11 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.45-7.86 (9H, m)。

## 【0282】

## 実施例 15 4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 42%。

融点 204-205 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.57 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 5.02 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.40-7.60 (5H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.96-7.93 (2H, m), 9.04 (1H, s)。

## 【0283】

## 実施例 16 4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 92%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.97-7.03 (4H, m), 7.08-7.13 (3H, m), 7.34 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)。

## 【0284】

## 実施例 17 4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-(ベンジルオキシ)ベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 27%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.5$  Hz) 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.26-7.44 (7H, m)。

【0285】

実施例 18 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 62%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.28 (1H, m), 2.51-2.68 (3H, m), 2.79-2.95 (3H, m), 3.07-3.23 (1H, m), 3.69 (3H, s), 5.73 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 4.8 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【0286】

実施例 19 4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 63%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.75 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.62 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 2.77-2.87 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.68 (3H, s), 5.23 (1H, t,  $J=4.2$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.21 (2H, dt,  $J=2.2$  Hz, 6.8 Hz) 7.38-7.36 (1H, m)。

【0287】

実施例 20 4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル



PCT/JP2004/007770

28. 5. 2004

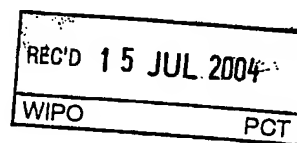
日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 5月30日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-153986  
[ST. 10/C]: [JP2003-153986]



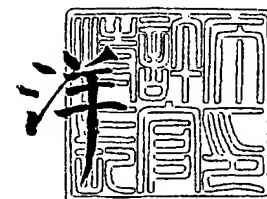
出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3056862



【書類名】 特許願

【整理番号】 B03125

【提出日】 平成15年 5月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/445

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区筑紫が丘5丁目8-4

    【氏名】 深津 考司

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県西宮市神垣町5-21-409

    【氏名】 佐々木 忍

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市春日1丁目7-9-1402

    【氏名】 日沼 州司

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県土浦市桜ヶ丘町36-16

    【氏名】 伊藤 康明

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府箕面市箕面4丁目16-61

    【氏名】 鈴木 伸宏

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市東2丁目14-5-201

    【氏名】 原田 征隆

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-324632

【出願日】 平成14年11月 8日

【整理番号】 B02357

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2003- 16889

【出願日】 平成15年 1月27日

【整理番号】 B03019

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 受容体機能調節剤

【特許請求の範囲】

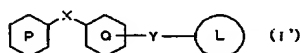
【請求項 1】 芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなる GPR40 受容体機能調節剤。

【請求項 2】 芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】 芳香環を 2 個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する請求項 1 記載の剤。

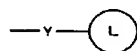
【請求項 4】 式

【化 1】



〔式中、環 P は置換基を有していてもよい芳香環を、環 Q は

【化 2】



以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、X および Y はそれぞれスペーサーを、

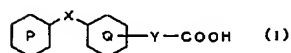
【化 3】



はカチオンを放出しうる基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項 1 記載の剤。

【請求項 5】 式

【化 4】



〔式中、環 P は置換基を有していてもよい芳香環を、環 Q は  $\text{Y} \text{---} \text{COOH}$  以外

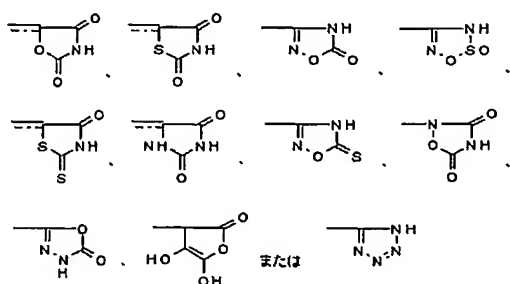


にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、 $-Y-COOH$ は環Q上の任意の位置に置換している。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項2記載の剤。

【請求項6】カチオンを放出しうる基が（1）カチオンを放出しうる5員の複素環基、（2）カルボキシル基、（3）スルホン酸基、（4）C<sub>1</sub>－4アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、（5）ホスホン酸基、（6）C<sub>1</sub>－4アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、（7）C<sub>2</sub>－7アルキルスルホニルチオカルバモイル基または（8）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（－NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>）である請求項1記載の剤。

【請求項 7】 カチオンを放出しうる基が

【化5】



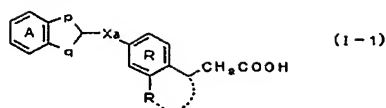
である請求項 1 記載の剤。

【請求項 8】 インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵β細胞保護剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 9】糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項10】式

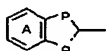
## 【化6】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Xaはアルキレン基以外のスペーサーを、pおよびqはそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を、Rは水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

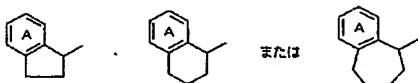
## 【請求項11】

## 【化7】



が

## 【化8】

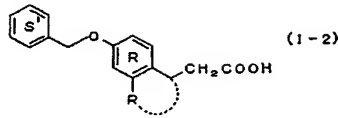


で、

環Aが有していてもよい置換基が (1) ハロゲン原子、(2) C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、(3) C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、(4) ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたはC<sub>1</sub> - 6 アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6</sub> - 14 アリール基、(5) C<sub>6</sub> - 14 アリールオキシ基または(6) C<sub>7</sub> - 16 アラルキルオキシ基で、環Rが有していてもよい置換基がハロゲン原子またはC<sub>1</sub> - 6 アルキル基で、Rが水素原子で、Xaで示されるスペーサーが酸素原子である請求項10記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル。

## 【請求項12】式

## 【化9】



(式中、環S<sup>1</sup>はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Rは水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ (ただし、①2-エトキシ-4-[[2-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、②2-エトキシ-4-[[3-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、③2-エトキシ-4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、④4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸を除く)。

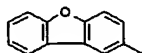
【請求項13】ベンゼン環を有する置換基が、式 R<sup>11</sup>-E- (R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基であり、環S<sup>1</sup>はさらにC<sub>1</sub>-6アルキル基で置換されていてもよく、R<sup>11</sup>は環S<sup>1</sup>と環を形成していてもよい請求項12記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項14】R<sup>11</sup>がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-6アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基で、

Eが結合手、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CO-、-CONH-、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-または-C=C-で、

環 S<sup>1</sup> はさらに C<sub>1</sub> - 6 アルキル基で置換されていてもよく、  
R<sup>1</sup> が環 S<sup>1</sup> と共に形成する環が

【化 10】

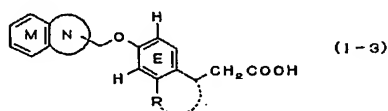


で、

環 R が有していてもよい置換基が C<sub>1</sub> - 6 アルキル基で、R が水素原子である請求項 13 記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル。

【請求項 15】式

【化 11】



〔式中、環 M は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環 N は置換基を有していてもよい 5 員複素環を、環 E は置換基を有していてもよいフェニレン基を、R は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸および 4-(1H-インドール-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く）。

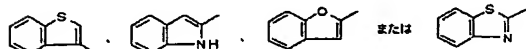
【請求項 16】

【化 12】



が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい

【化 13】



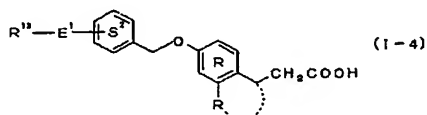
で、

環 E は無置換のフェニレン基で、R は水素原子である請求項 15 記載の化合物も

しくはその塩またはそのエステル。

【請求項 17】 式

【化 14】



(式中、環  $S^2$  は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環  $R$  は置換基を有していてもよいフェニレン基を、 $E^1$  は結合手またはスペーサーを、 $R^{13}$  は置換基を有していてもよいチアゾリル基を、 $R$  は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項 18】 環  $S^2$  がベンゼン環で、環  $R$  が無置換のフェニレン基で、 $R^{13}$  が  $C_{6-14}$  アリールおよび  $C_{1-6}$  アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基で、 $E^1$  が  $-N(R^{14})-(CH_2)^{m^2}$  - または  $-S-(CH_2)^{m^2}-$  ( $R^{14}$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を、 $m^2$  は 0 ないし 3 の整数を示す) で、 $R$  が水素原子である請求項 17 記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル。

【請求項 19】 請求項 10、12、15 または 17 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項 20】 哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与することを特徴とする GPR40 受容体機能調節方法。

【請求項 21】 GPR40 受容体機能調節剤の製造のための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の使用。

【請求項 22】 GPR40 もしくはその部分ペプチドまたはその塩および芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を用いることを特徴とする GPR40 に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング方法。

【請求項 23】 GPR40 もしくはその部分ペプチドまたはその塩と、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物とを含有することを特徴とする GPR40 に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング用キット。

【請求項 24】 請求項 22 記載のスクリーニング方法または請求項 23 記載のスクリーニング用キットを用いて得られる GPR40 に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニスト。

【請求項 25】 請求項 24 記載のリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストを含有してなる医薬。

【請求項 26】 請求項 24 記載のリガンドまたはアゴニストを含有してなるインスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵  $\beta$  細胞保護剤。

【請求項 27】 請求項 24 記載のリガンドまたはアゴニストを含有してなる糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有してなる GPR40 受容体機能調節剤および GPR40 受容体機能調節作用を有する新規な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

ヒト由来の GPR40 のアミノ酸配列およびそれをコードする DNA が記載されている（特許文献 1 および非特許文献 1）。

芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体は、種々の生理活性を有することが知られている。

アルカン酸誘導体が知られている（特許文献2）。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なイソオキサゾール誘導体が知られている（特許文献3）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用な含窒素5員複素環化合物が知られている（特許文献4）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なアルコキシミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献5）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献6）。

レチノイド関連受容体機能調節作用を有し、糖尿病性合併症などの予防・治療に有用な1,3-アゾール誘導体が知られている（特許文献7）。

血糖低下作用や血中脂質低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキシミノアルカン酸誘導体が知られている（特許文献8）。

インスリン分泌促進作用や血糖低下作用を有し、糖尿病などの予防・治療に有用なオキサゾール誘導体が知られている（特許文献9）。

血糖および血中脂質低下作用を有するベンゾフラン誘導体が知られている（特許文献10）。

脂肪酸がGPR40に結合することが報告されている（特許文献11）。

【0003】

【特許文献1】

WO2000/22129号

【特許文献2】

特開2002-265457号

【特許文献3】

特開2002-212171号

【特許文献4】

特開2001-226350号

【特許文献5】

特開2001-199971号

## 【特許文献6】

特開 2000-198772号

## 【特許文献7】

特開 2000-80086号

## 【特許文献8】

特開 2000-34266号

## 【特許文献9】

特開平 09-323983号

## 【特許文献10】

特開平 08-311065号

## 【特許文献11】

WO 02/057783

## 【非特許文献1】

Biochem Biophys Res Commun. 1997, Oct  
20; 239 (2)

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

これまで GPR40 受容体に対する非ペプチド性低分子アゴニストあるいはアンタゴニストは知られていなかった。そこで、優れた GPR40 受容体機能調節剤の開発が切望されていた。

本発明は、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用な GPR40 受容体機能調節剤、および GPR40 受容体機能調節作用を有する新規な化合物を提供することを目的とする。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体はその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れた GPR40 受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物の GPR40 受容体関連病態または疾患の予防



・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

## 【0006】

すなわち、本発明は、

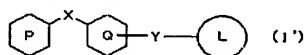
〔1〕芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなる GPR40 受容体機能調節剤、

〔2〕芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記〔1〕記載の剤、

〔3〕芳香環を 2 個以上含有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記〔1〕記載の剤、

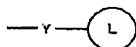
〔4〕式

## 【化15】



〔式中、環 P は置換基を有していてもよい芳香環を、環 Q は

## 【化16】



以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、X および Y はそれぞれスペーサーを、

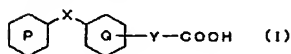
## 【化17】



はカチオンを放出しうる基を示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤、

〔5〕式

## 【化18】

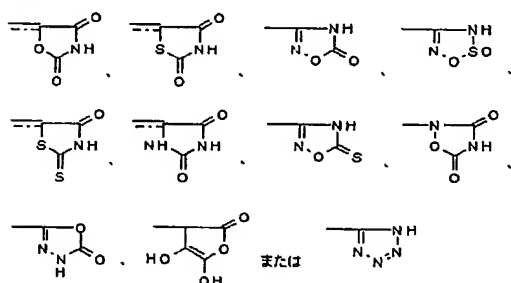


〔式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Qは $-Y-COOH$ 以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスパーサーを、 $-Y-COOH$ は環Q上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔6〕カチオンを放出しうる基が（1）カチオンを放出しうる5員の複素環基、（2）カルボキシル基、（3）スルホン酸基、（4） $C_{1-4}$ アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、（5）ホスホン酸基、（6） $C_{1-4}$ アルキル基でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、（7） $C_{2-7}$ アルキルスルホニルチオカルバモイル基または（8）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（ $-NH-SO_2CF_3$ ）である上記〔1〕記載の剤、

〔7〕カチオンを放出しうる基が

【化19】



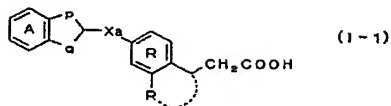
である上記〔1〕記載の剤、

〔8〕インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵 $\beta$ 細胞保護剤である上記〔1〕記載の剤、

〔9〕糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性または癌の予防・治療剤である上記〔1〕記載の剤、

〔10〕式

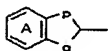
## 【化20】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Xaはアルキレン基以外のスペーサーを、pおよびqはそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を、Rは水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

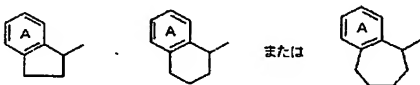
〔11〕

## 【化21】



が

## 【化22】



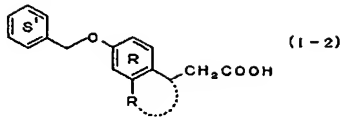
で、

環Aが有していてもよい置換基が(1)ハロゲン原子、(2)C<sub>1</sub>-6アルキル基、(3)C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、(4)ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-6アルキルまたはC<sub>1</sub>-6アルコキシで置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール基、(5)C<sub>6</sub>-14アリールオキシ基または(6)C<sub>7</sub>-16アラルキルオキシ基で、  
環Rが有していてもよい置換基がハロゲン原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基で、  
Rが水素原子で、

Xaで示されるスペーサーが酸素原子である上記〔10〕記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル、

〔12〕式

## 【化 23】



(式中、環  $S^1$  はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環  $R$  は置換基を有していてもよいフェニレン基を、 $R$  は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ (ただし、① 2-エトキシ-4-[[2-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、② 2-エトキシ-4-[[3-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、③ 2-エトキシ-4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸、④ 4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ベンゼンプロパン酸を除く)、

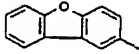
〔13〕ベンゼン環を有する置換基が、式  $R^{11}-E-$  ( $R^{11}$  は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、 $E$  は結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基であり、環  $S^1$  はさらに  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよく、 $R^{11}$  は環  $S^1$  と環を形成していてもよい上記〔12〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔14〕 $R^{11}$  がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ- $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{6-14}$  アリールオキシおよび  $C_{7-16}$  アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基で、

$E$  が結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$  または  $-C=C-$  で、

環 S<sup>1</sup> はさらに C<sub>1</sub> - 6 アルキル基で置換されていてもよく、  
R<sup>11</sup> が環 S<sup>1</sup> と共に形成する環が

## 【化 2 4】

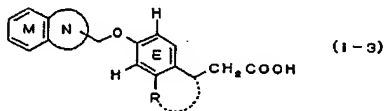


で、

環 R が有していてもよい置換基が C<sub>1</sub> - 6 アルキル基で、R が水素原子である上  
記〔13〕記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル、

〔15〕式

## 【化 2 5】



〔式中、環 M は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環 N は置換基を有していてもよい 5 員複素環を、環 E は置換基を有していてもよいフェニレン基を、R は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸および 4-(1H-インドール-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く）、

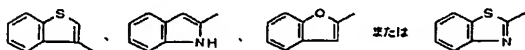
〔16〕

## 【化 2 6】



が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい

## 【化 2 7】



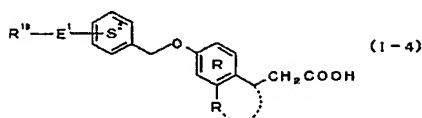
で、

環 E は無置換のフェニレン基で、R は水素原子である上記〔15〕記載の化合物

もしくはその塩またはそのエステル、

〔17〕式

【化28】



(式中、環 $S^2$ は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環 $R$ は置換基を有していてもよいフェニレン基を、 $E^1$ は結合手またはスペーサーを、 $R^{13}$ は置換基を有していてもよいチアゾリル基を、 $R$ は水素原子または置換基を、点線は環を形成していてもよいことを示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔18〕環 $S^2$ がベンゼン環で、環 $R$ が無置換のフェニレン基で、 $R^{13}$ が $C_6-14$ アリールおよび $C_1-6$ アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基で、 $E^1$ が $-N(R^{14})-(CH_2)^{m^2}-$ または $-S-(CH_2)^{m^2}-$ ( $R^{14}$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を、 $m^2$ は0ないし3の整数を示す)で、 $R$ が水素原子である上記〔17〕記載の化合物もしくはその塩またはそのエステル、

〔19〕上記〔10〕、〔12〕、〔15〕または〔17〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

〔20〕哺乳動物に対して、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の有効量を投与することを特徴とするGPR40受容体機能調節方法、

〔21〕GPR40受容体機能調節剤の製造のための芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物の使用、

〔22〕GPR40もしくはその部分ペプチドまたはその塩および芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を用いることを特徴とするGPR40に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング方法、

〔23〕GPR40もしくはその部分ペプチドまたはその塩と、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物とを含有することを特徴とするGPR4

0に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニング用キット、

〔24〕上記〔22〕記載のスクリーニング方法または上記〔23〕記載のスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40に対するリガンド、アゴニストまたはアンタゴニスト、

〔25〕上記〔24〕記載のリガンド、アゴニストまたはアンタゴニストを含有してなる医薬、

〔26〕上記〔24〕記載のリガンドまたはアゴニストを含有してなるインスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵β細胞保護剤、および

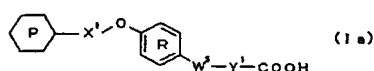
〔27〕上記〔24〕記載のリガンドまたはアゴニストを含有してなる糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性または癌の予防・治療剤を提供する。

# 【0007】

さらに、本発明は、

〔28〕式

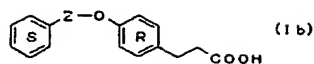
【化29】



(式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>－6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、－O－、－N(R<sup>6</sup>)－、－CO－N(R<sup>7</sup>)－または－S－を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>－6アルキル基を、Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>－6アルキレン基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔29〕式

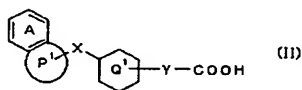
【化30】



(式中、環Sは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を、Zは4個の結合手から形成される鎖を示す。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔30〕式

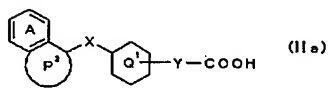
【化31】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環P<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい環を、環Q<sup>1</sup>は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示し、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環Q<sup>1</sup>上の任意の位置に置換している。〕 で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔31〕式

【化32】

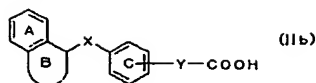


〔式中、環P<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい環を、その他の各記号は上記〔6〕と同意義を示す。〕 で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔30〕記載の剤、

〔32〕式



## 【化 33】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Bは置換基を有していてもよい5ないし7員の環を、環Cは-Y-COOH基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、-Y-COOHは環C上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくははその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔30〕記載の剤、

〔33〕環Pが置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい塩基性を持たない芳香族複素環である上記〔4〕、〔5〕または〔28〕記載の剤、

〔34〕環Pが置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔4〕、〔5〕または〔28〕記載の剤、

〔35〕環Pがメタ位に置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔4〕、〔5〕または〔6〕記載の剤、

〔36〕環Pの置換基が芳香環を有する置換基である上記〔4〕、〔5〕または〔28〕記載の剤、

〔37〕芳香環を有する置換基が、式

$R^1-E-$  ( $R^1$ は置換基を有していてもよい芳香環基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基である上記〔36〕記載の剤、

〔38〕-E-が結合手、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CO-、-CONH-、-N(R<sup>2</sup>)-CH<sub>2</sub>- (R<sup>2</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、-S-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-である上記〔37〕記載の剤、

〔39〕-E-が結合手、-O-または-CH<sub>2</sub>-O-である上記〔37〕記載の剤、

〔40〕 $R^1$ が①ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-6アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC

1-6 アルコキシ、C<sub>6</sub>-14 アリール、C<sub>6</sub>-14 アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16 アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>6</sub>-14 アリールおよびC<sub>6</sub>-14 アリール-C<sub>2</sub>-6 アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基で、Eが結合手または-(CH<sub>2</sub>)<sup>m1</sup>-W<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-(m<sup>1</sup>およびm<sup>2</sup>はそれぞれ0ないし3の整数を、W<sup>1</sup>は-O-、-N(R<sup>2</sup>)-、-CO-または-CO-N(R<sup>3</sup>)-を、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6 アルキル基を示す)で表わされるスペーサーである上記〔37〕記載の剤、

〔41〕環Qが置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔5〕記載の剤、

〔42〕Xで示されるスペーサーが

①-X<sup>1</sup>-W<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-(X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキレン基を、W<sup>2</sup>は-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-または-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6 アルキル基を示す)、または

②-W<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-W<sup>4</sup>-(X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキレン基を、W<sup>3</sup>およびW<sup>4</sup>はそれぞれ-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-または-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6 アルキル基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔43〕Xで示されるスペーサーが-X<sup>1</sup>-O-X<sup>2</sup>-(X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキレン基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔44〕Xで示されるスペーサーが-X<sup>1</sup>-O-(X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキレン基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔45〕X<sup>1</sup>が①結合手または②C<sub>1</sub>-6 アルキルおよびC<sub>6</sub>-14 アリールか

ら選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である上記〔44〕記載の剤、

〔46〕Xで示されるスペーサーが

- ①結合手、
- ②-X<sup>1</sup>-O- (X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、
- ③-N(R<sup>4</sup>)-X<sup>3</sup>-O- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、
- ④-S-X<sup>3</sup>-O- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、
- ⑤-N(R<sup>4</sup>)-X<sup>3</sup>- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、
- ⑥-CO-N(R<sup>5</sup>)- (R<sup>5</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、
- ⑦-X<sup>3</sup>-S- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、または
- ⑧-S-X<sup>3</sup>-S- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤

〔47〕Yが-W<sup>5</sup>-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>5</sup>は結合手、-O-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-N(R<sup>7</sup>)-または-S-を、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔48〕Yが置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔49〕Yが置換基を有していてもよいエチレン基である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔50〕Yが-O-Y<sup>1</sup>- (Y<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)である上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔51〕  $-Y-COOH$  が環 Q、環 Q<sup>1</sup> または環 C のパラ位に置換している上記〔4〕、〔5〕、〔30〕、〔31〕または〔32〕記載の剤、

〔52〕 Z が

(1)  $-C(R^8)(R^{8'})-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^{8''})-(R^8$ 、 $R^{8'}$  および  $R^{8''}$  はそれぞれ水素原子または C<sub>1</sub>-6 アルキル基を示す) および  $-S-$  から選ばれる 4 つの基から形成される鎖、または

(2)

【化 34】



と、 $-C(R^8)(R^{8'})-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^{8''})-(R^8$ 、 $R^{8'}$  および  $R^{8''}$  はそれぞれ水素原子または C<sub>1</sub>-6 アルキル基を示す) および  $-S-$  から選ばれる 2 つの基から形成される鎖である上記〔29〕記載の剤、

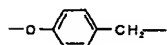
〔53〕 Z が

(1)  $-(CH_2)_4-$ 、

(2)  $-O-(CH_2)_3-$ 、

(3)

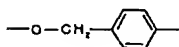
【化 35】



、または

(4)

【化 36】



である上記〔29〕記載の剤、

〔54〕 B 環が置換基を有していてもよく、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい 5 ないし 7 員の環を示す上記〔32〕記載の剤、

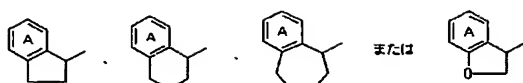
[55]

【化37】



が

【化38】



である上記〔32〕記載の剤、

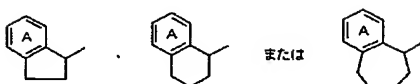
[56]

【化39】



が

【化40】

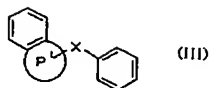


である上記〔32〕記載の剤、

〔57〕Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、 $-O-$ または $-S-$ で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基、 $-N(R^6)-Y^1-$  ( $R^6$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)、 $-O-Y^1-$  ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す) または $-S-Y^1-$  ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す) である上記〔32〕記載の剤、

〔58〕式

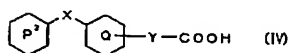
## 【化 4 1】



〔式中、Xはスペーサーを、環P<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい環を示す。〕で表わされる骨格を有するカルボン酸またはその誘導体を含有する上記（1）記載の剤、

〔59〕式

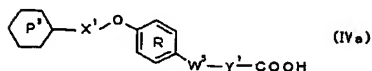
## 【化 4 2】



〔式中、環P<sup>3</sup>はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Qは-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYはそれぞれスペーサーを、-Y-COOHは環Q上の任意の位置に置換している。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、①2-エトキシ-4-[[2-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、②2-エトキシ-4-[[3-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、③2-エトキシ-4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸、④4-[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸を除く)を含有する上記〔2〕記載の剤、

〔60〕式

## 【化 4 3】



〔式中、環P<sup>3</sup>はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を、環Rは置換基を

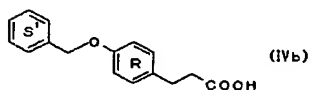
有していてもよいフェニレン基を、 $X^1$ は結合手または置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を、 $W^5$ は結合手、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-N(R^7)-$ または $-S-$ を、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子または $C_1-6$ アルキル基を、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔61〕 $X^1$ が置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基で、 $W^5$ が結合手で、 $Y^1$ が置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基である上記〔60〕記載の剤、

〔62〕 $X^1$ が置換基を有していてもよいメチレン基で、 $W^5$ が結合手で、 $Y^1$ が置換基を有していてもよいエチレン基である上記〔60〕記載の剤、

〔63〕式

【化44】



(式中、環 $S^1$ はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環 $R$ は置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。)で表わされる上記〔59〕記載の剤、

〔64〕ベンゼン環を有する置換基が、式  
 $R^{11}-E-$  ( $R^{11}$ は置換基を有していてもよいフェニル基を、 $E$ は結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基である上記〔59〕～〔63〕記載の剤、

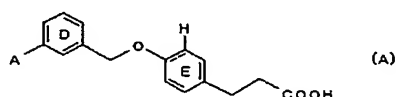
〔65〕 $-E-$ が $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ または $-C=C-$ 、好ましくは結合手、 $-O-$ または $-CH_2-O-$ である上記〔64〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

〔66〕 $R^{11}$ がハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ヒドロキシ $-C_1-6$ アルキル、カルボキシ $-C_1-6$

アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である上記〔64〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ

〔67〕式

【化45】

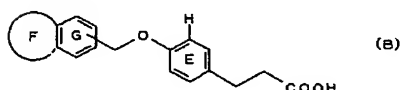


〔式中、Aは置換基（ただし、水素原子および塩素原子を除く）を、環DはA以外にさらに置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）を有していてもよいベンゼン環を、環Eは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ（ただし、2-エトキシ-4-[[3-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸を除く）を含有する上記〔2〕記載の剤、

〔68〕Aが臭素原子である上記〔67〕記載の剤、

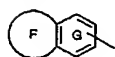
〔69〕式

【化46】



〔式中、環Fは置換基を有していてもよい環を、環Gは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Eは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。ただし

【化47】

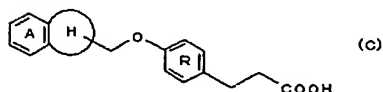




は無置換のナフチル基、無置換の1H-インダゾリル基および置換基を有していてもよいキノリル基を除く。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

〔70〕式

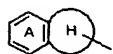
【化48】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Hは置換基を有していてもよい5員環を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ (ただし、3,5-ジプロモ-4-[(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸、4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸および4-(1H-インドール-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を除く) を含有する上記〔2〕記載の剤、

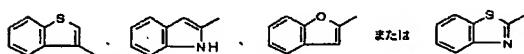
〔71〕

【化49】



が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい

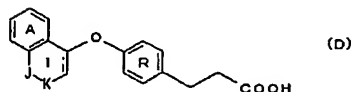
【化50】



である上記〔70〕記載の剤、

〔72〕式

【化51】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、Jは-O-、-S-、  
-CH<sub>2</sub>-または-NR<sup>12</sup>- (R<sup>12</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を  
示す) を、Kは結合手またはC<sub>1</sub>-3アルキレン基を、

【化52】

----

は単結合または二重結合を、環Rは置換基を有していてもよいフェニレン基を示  
し、環Iは置換基を有していてもよい。〕で表わされる化合物もしくはその塩ま  
たはそのプロドラッグを含有する上記〔2〕記載の剤、

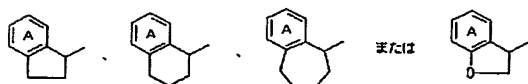
〔73〕

【化53】



が

【化54】



で、環Aの置換基が①ハロゲン原子、②C<sub>1</sub>-6アルキル基、③C<sub>1</sub>-6アルコ  
キシ基、④ハロゲン原子およびC<sub>1</sub>-6アルキルから選ばれる置換基を有してい  
てもよいC<sub>6</sub>-14アリール基、⑤C<sub>6</sub>-14アリールオキシ基または⑥C<sub>7</sub>-  
15アラルキルオキシ基で、環Rの置換基がハロゲン原子である上記〔72〕記  
載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、および

〔74〕上記〔10〕、〔12〕、〔15〕または〔17〕記載の化合物もしく  
はその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤を提供する。

【0008】

本発明で用いられる化合物は、芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有す  
る化合物であり、好ましくは芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体であ  
り、さらに好ましくは芳香環を2個以上含有するカルボン酸またはその誘導体で

あり、具体的には上記した化合物(I')、化合物(I)、化合物(I-1)、化合物(I-2)、化合物(I-3)、化合物(I-4)、化合物(Ia)、化合物(Ib)、化合物(II)、化合物(IIa)、化合物(IIb)、化合物(III)、化合物(IV)、化合物(IVa)、化合物(IVb)、化合物(A)、化合物(B)、化合物(C)、化合物(D)である。化合物(I-1)、化合物(I-2)、化合物(I-3)、化合物(I-4)は新規化合物である。

#### 【0009】

本願明細書中、芳香環とは、芳香族炭化水素環および芳香族複素環を示す。

芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の炭化水素環が用いられ、なかでもベンゼン環が好ましく用いられる。

芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環が用いられる。上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1又は2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環等が用いられる。なかでも、塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾ

【0 0 1 0】

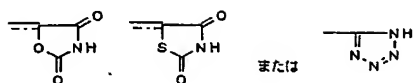
カチオンを放出しうる基としては、例えば、(1) カチオンを放出しうる5員の複素環基、(2) カルボキシル基、(3) スルホン酸基、(4) C<sub>1-4</sub>アルキル基でモノ置換されていてもよいスルファモイル基、(5) ホスホン酸基、(6) C<sub>1-4</sub>アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチルなど)でモノ置換されていてもよいカルバモイル基、(7) C<sub>2-7</sub>アルキルスルホニルチオカルバモイル基(例、メチルスルホニルチオカルバモイル、エチルスルホニルチオカルバモイル等)または(8) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基(—NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)等が用いられる。

上記カチオンを放出しうる 5 員の複素環基としては、N、O、S から選ばれた 1 ないし 4 個を環構成原子とする 5 員の複素環基などが用いられ、例えば、

カチオンを放出しうる基は、カチオンを放出しうる5員の複素環基が好ましく

、なかでも、

【化56】



で表される基が好ましく、特に

【化57】



で表される基が好ましい。

【0012】

式中、

【化58】



は、上記したカチオンを放出しうる基を示す

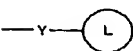
【0013】

環Pは置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Pで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

環Qは、

【化59】



または—Y—COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

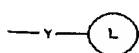
環Qで示される芳香環としては、ベンゼン環、またはチオフエン、ベンゾ [b]

] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、インドール、カルバゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどの塩基性を持たない芳香族複素環が好ましく、特にベンゼン環が好適である。

【0014】

環Pが有していてもよい置換基、および環Qが

【化60】



または $-Y-COOH$ 以外にさらに有していてもよい置換基としては、例えば、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_1-3$  アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、置換されていてもよい低級（ $C_1-6$  アルキル）、置換されていてもよい低級（ $C_2-6$ ）アルケニル、置換されていてもよい低級（ $C_2-6$ ）アルキニル、置換されていてもよい $C_3-8$  シクロアルキル、置換されていてもよい低級（ $C_1-6$ ）アルコキシ、ヒドロキシ、メルカプト、置換されていてもよい低級（ $C_1-6$ ）アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級（ $C_1-6$ ）アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、置換されていてもよい $C_3-8$  シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチル-シクロヘキシル-カルボニル等）、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル基、低級（ $C_1-6$ ）アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、低級（ $C_1-6$ ）アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、ホルミルアミノ、置換されていてもよい低級（ $C_1-6$ ）アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等）、置換されていてもよい $C_3-8$  シクロアルキル-カルボニルアミノ（例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等）、置換されていてもよい低級（ $C_1$

—6) アルコキシカルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルカルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、置換されていてもよいモノ—低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルカルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、置換されていてもよいジ—低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルカルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル、後述する式  $R^1-E$  で表わされる置換基 [例えば、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール、置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキル、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ、置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールチオ、置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキルチオ、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニル、置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニルアミノ、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールカルボニルオキシ、置換されていてもよいモノ—又はジ— $C_{6-14}$  アリールカルバモイルオキシ、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニル、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノなどを含む]、またはこれらの置換基が2個以上 (例、2～3個) 結合した基などから選ばれる置換基 (置換基A群) が用いられる。環Pは上記した置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっ

ていてもよい。

#### 【0015】

置換基A群の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C<sub>6-14</sub>アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル」の「低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル」としては、例えばメチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>2-6</sub>）アルケニル」の「低級（C<sub>2-6</sub>）アルケニル」としては、例えばビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級（C<sub>2-6</sub>）アルキニル」の「低級（C<sub>2-6</sub>）アルキニル」としては、例えば2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル」の「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール」の「C<sub>6-14</sub>アリール」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル」の「C<sub>7-16</sub>アラルキル」としては、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロ



ピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニリルメチル、3-ビフェニリルメチル、4-ビフェニリルメチル) などが用いられる。

#### 【0016】

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>-6)アルコキシ」の「低級(C<sub>1</sub>-6)アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールオキシ」の「C<sub>6</sub>-14アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシ」の「C<sub>7</sub>-16アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>-6)アルキルチオ」の「低級(C<sub>1</sub>-6)アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリールチオ」の「C<sub>6</sub>-14アリールチオ」としては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキルチオ」の「C<sub>7</sub>-16アラルキルチオ」としては、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

#### 【0017】

置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール-カルボニルの「C<sub>6</sub>-14アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが用いられる。

置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキル-カルボニルの「C<sub>7</sub>-16アラルキル-カルボニル」としては、例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロ

ピオニルなどが用いられる。

置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員複素環カルボニルの「炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員複素環カルボニル」としては例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが用いられる。

置換されていてもよい C<sub>6</sub>-14 アリールカルボニルアミノの「C<sub>6</sub>-14 アリールカルボニルアミノ」としては、例えば、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなどが用いられる。

置換されていてもよい C<sub>6</sub>-14 アリールカルボニルオキシの「C<sub>6</sub>-14 アリールカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシなどが用いられる。

置換されていてもよいモノ-又はジ-C<sub>6</sub>-14 アリールカルバモイルオキシの「モノ-又はジ-C<sub>6</sub>-14 アリールカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが用いられる。

置換されていてもよい C<sub>6</sub>-14 アリールスルホニルの「C<sub>6</sub>-14 アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが用いられる。

置換されていてもよい C<sub>6</sub>-14 アリールスルフィニルの「C<sub>6</sub>-14 アリールスルフィニル」としては、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが用いられる。

置換されていてもよい C<sub>6</sub>-14 アリールスルホニルアミノの「C<sub>6</sub>-14 アリールスルホニルアミノ」としては、例えば、フェニルスルホニルアミノなどが用いられる。

#### 【0018】

これら「低級アルキル基」、「低級アルケニル」、「低級アルキニル」、「低

級アルコキシ」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキル-カルボニルアミノ」、「低級アルコキシ-カルボニルアミノ」、「低級アルキルスルホニルアミノ」、「低級アルキル-カルボニルオキシ」、「低級アルコキシ-カルボニルオキシ」、「モノ-低級アルキル-カルバモイルオキシ」、「ジ-低級アルキル-カルバモイルオキシ」の置換基として、例えばハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノ-又はジ-5ないし7員複素環基（例、フリル、ピリジル、チエニル等で、該複素環基はハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル、モノ-又はジ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルアミノ、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ-カルボニル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルチオ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルフィニル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルバモイル、ジ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい）、モノ-又はジ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルアミノ、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ-カルボニル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルチオ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルフィニル、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ-低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノ-又はジ-5ないし7員

複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）などから選ばれる1ないし5個の置換基が用いられる。

【0019】

これら「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」、「C<sub>6-14</sub>アリールオキシ」、「C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ」、「C<sub>6-14</sub>アリールチオ」、「C<sub>7-16</sub>アラルキルチオ」、「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-カルボニルアミノ」、「C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルアミノ」、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノ」、「C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシ」、「モノー又はジ- C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイルオキシ」、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル」、「C<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル」、「C<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノ」の置換基として、例えばハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、C<sub>6-14</sub>アリール（該C<sub>6-14</sub>アリールはハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル、モノー又はジ-低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルアミノ、モノー又はジ- C<sub>6-14</sub>アリールアミノ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、低級（C<sub>1-6</sub>）アルコキシ、低級（C<sub>1-6</sub>）アルコキシ-カルボニル、低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルチオ、低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルスルフィニル、低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル-カルバモイル、ジ-低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい）、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ（該C<sub>6-14</sub>アリールオキシはハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル、モノー又はジ-低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルアミノ、モノー又はジ- C<sub>6-14</sub>アリールアミノ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、低級（C<sub>1-6</sub>）アルコキシ、低級（C<sub>1-6</sub>）アルコキシ-カルボニル、低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルチオ、低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルスルフィ

ニル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル-カルバモイル、ジ-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい)、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ (該  $C_{7-16}$  アラルキルオキシはハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル、モノー又はジ-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ、モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリールアミノ、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ-カルボニル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルチオ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルフィニル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル-カルバモイル、ジ-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5 ないし 7 員複素環基 (例、フリル、ピリジル、チエニル等で、該複素環基はハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジ-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ、モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリールアミノ、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ-カルボニル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルチオ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルフィニル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル-カルバモイル、ジ-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい)、モノー又はジ-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ、モノー又はジ- $C_{6-14}$  アリールアミノ、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、上記した置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ-カルボニル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルチオ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルフィニル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カ

ルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノー又はジ-C<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5ないし7員複素環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)などから選ばれる1ないし5個の置換基が用いられる。

#### 【0020】

置換基A群の「C<sub>6</sub>-14アリール基」および「C<sub>7</sub>-16アラルキル基」の置換基としては、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、上記した置換されていてもよい低級アルコキシ、上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ、上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級アルキル-カルバモイル、ジ-低級アルキル-カルバモイル、モノー又はジ-C<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5ないし7員複素環カルバモイルなどから選ばれる1ないし5個の置換基が用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール、上記した置換

されていてもよい低級アルコキシ、上記した置換されていてもよい低級アルキルチオ、上記した置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールチオ、上記した置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルチオ、上記した置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル、上記した置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、上記した置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級アルキル-カルバモイル、ジ-低級アルキル-カルバモイル、モノー又はジ-C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5ないし7員複素環カルバモイルなどで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基、好ましくは(i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環基又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基などが用いられ、なかでも5員芳香族複素環基が好ましく用いられる。具体的には、例えばチエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル）、キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例、3-イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-イソオキサゾリル）、インドリル（例、1-インドリル、2-インド

リル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ [b] チエニル、(例、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル)、ベンゾ [b] フラニル(例、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル)などの芳香族複素環基、例えばピロリジニル(例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル(例、2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル(例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル(例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが用いられる。

#### 【0021】

置換基A群の「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルケニル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルキニル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール、置換されていてもよい複素環基などで置換されていてもよいカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えばカルバモイル、チオカルバモイル、モノ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、C<sub>1</sub>-6アルキル(C<sub>1</sub>-6アルコキシ)-カルバモイル(例、メチル(メトキシ)カルバモイル、エチル(メトキシ)カルバモイル)、モノ-又はジ-C<sub>6</sub>-14アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノ-又はジ-5ないし7員複素環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、5ないし7員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル)などが用いられる。



置換基A群の「置換されていてもよいアミノ」としては、上記した置換されていてもよい低級アルキル、上記した置換されていてもよい低級アルケニル、上記した置換されていてもよい低級アルキニル、上記した置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル、上記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリアル、上記した置換されていてもよい低級アルコキシなどから選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノが用いられる。

#### 【0022】

環Pの置換基としては、芳香環を有する置換基が好ましい。具体的には、式R<sup>1</sup>-E-(R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香環基を、Eは結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基などが用いられる。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「芳香環基」としては、芳香族炭化水素環基および芳香族複素環基が用いられる。

芳香族炭化水素環基としては、フェニル基、ナフチル基などのC<sub>6</sub>-14アリアル基が用いられ、なかでもフェニル基が好ましく用いられる。

芳香族複素環基としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)芳香族複素環基、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環基、又は(ii)7ないし10員芳香族複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられ、なかでも単環式芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えばチエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル)、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピ

ラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル)、インドリル(例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、(例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フラニル(例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)などが用いられる。

#### 【0023】

R<sup>1</sup>で示される「芳香環基」の「置換基」としては、前記したA群から選ばれる置換基が用いられる。

R<sup>1</sup>としては、①ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-6アルキル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>6</sub>-14アリール、C<sub>6</sub>-14アリールオキシおよびC<sub>7</sub>-16アラルキルオキシから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基)または②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-14アリールおよびC<sub>6</sub>-14アリール-C<sub>2</sub>-6アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基(例えば、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル)など)が好ましい。

#### 【0024】

Eで示されるスペーサーとしては、置換基を有していてもよいアルキレン基または置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルキレン基またはアルケニレン基の中の-C-が-O-、-N-または-S-で置換されていてもよい基が

用いられる。アルキレン基またはアルケニレン基の中の—C—が—O—、—N—または—S—に置換される位置は、アルキレン基またはアルケニレン基の末端または鎖中の何れであってもよい。

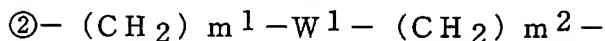
Eで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルキレン基」の「アルキレン基」としては、例えばC<sub>1</sub>—13アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなど）が用いられ、なかでもC<sub>1</sub>—6アルキレン基が好ましい。

Eで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいアルケニレン基」の「アルケニレン基」としては、例えばC<sub>2</sub>—13アルケニレン基（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル）が用いられ、なかでもC<sub>2</sub>—6アルケニレン基（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル）が好ましい。

「アルキレン基」または「アルケニレン基」の置換基としては、C<sub>1</sub>—6アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル）、オキシ基などが好ましく用いられ、なかでもオキシ基が好ましい。

#### 【0025】

具体的には、Eとしては、①結合手、または



( $m^1$ および $m^2$ はそれぞれ0ないし3の整数を、 $\text{W}^1$ は—O—、—N(R<sup>2</sup>)—、—S—、—CO—または—CO—N(R<sup>3</sup>)—を、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>—6アルキル基を示す)で表わされるスペーサーが好ましく、なかでも

①結合手、

②—(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>1</sup></sub>—W<sup>1</sup>—(各記号は前記と同意義を示す)で表わされるスペーサー、

③—W<sup>1</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>2</sup></sub>—(各記号は前記と同意義を示す)で表わされるスペーサーなどが好ましい。

$m^1$ としては、0または1が好ましい。

$m^2$ としては、0または1が好ましい。

$m^1$ と $m^2$ の組み合わせとしては、両者が0の場合、一方が0で他方が1の場合が好ましい。

$R^2$ および $R^3$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

特に、Eとしては、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(R^2)-CH_2-$  ( $R^2$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、 $-S-CH_2-$ または $-CH=CH-$ が好ましく、特に結合手、 $-O-$ または $-CH_2-O-$ が好適である。

環Pがベンゼン環の場合、メタ位に置換基を有している場合が好ましい。

#### 【0026】

XおよびYはそれぞれスペーサーを示し、前記したEで示されるスペーサーと同様に、「置換基を有していてもよいアルキレン基または置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルキレン基またはアルケニレン基の中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されていてもよい基」が用いられ、なかでも「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基の中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されていてもよい基」が好ましい。

$X_a$ はアルキレン基以外のスペーサーを示し、「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されている基」または「置換基を有していてもよいアルケニレン基で、アルケニレン基中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されていてもよい基」が用いられ、なかでも「置換基を有していてもよいアルキレン基で、アルキレン基中の $-C-$ が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ で置換されている基」が好ましい。具体的には、前記したEで示されるスペーサーのうち、アルキレン基以外のものが用いられる。

Xまたは $X_a$ で示されるスペーサーとしては、

① $-X^1-W^2-X^2-$  ( $X^1$ および $X^2$ はそれぞれ結合手または置換基を有し

ていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>2</sup>は-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-、-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す)、または

②-W<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-W<sup>4</sup>- (X<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を、W<sup>3</sup>およびW<sup>4</sup>はそれぞれ-O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-N(R<sup>5</sup>)-または-S-を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す) が好ましい。

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基」の「C<sub>1</sub>-6アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンのC<sub>1</sub>-4アルキレン基が好ましい。

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>で示されるC<sub>1</sub>-6アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

W<sup>2</sup>としては、-O-などが好ましい。

W<sup>3</sup>およびW<sup>4</sup>としては、-S-などが好ましい。

なかでもXまたはX<sub>a</sub>で示されるスペーサーとしては、-X<sup>1</sup>-O-X<sup>2</sup>- (X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) が好ましく、特に-X<sup>1</sup>-O- (X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す) が好適である。

X<sup>1</sup>としては、結合手、またはC<sub>1</sub>-6アルキルおよびC<sub>6</sub>-14アリールから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基 (特に、C<sub>1</sub>-4アルキレン基) が好ましい。

X<sup>1</sup>とX<sup>2</sup>の組み合わせとしては、両者が結合手の場合、一方が結合手の場合が好ましい。

より具体的には、XまたはX<sub>a</sub>で示されるスペーサーとしては、

①結合手、

②-X<sup>1</sup>-O- (X<sup>1</sup>は結合手または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキレン基を示す)、

- ③ $-N(R^4)-X^3-O-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を、 $R^4$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す)、
- ④ $-S-X^3-O-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)、
- ⑤ $-N(R^4)-X^3-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を、 $R^4$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す)、
- ⑥ $-CO-N(R^5)-$  ( $R^5$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す)、
- ⑦ $-X^3-S-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)、または
- ⑧ $-S-X^3-S-$  ( $X^3$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)などが好ましい。

$X^a$ としては、特に $-O-$ が好ましい。

【0027】

$Y$ としては、 $-W^5-Y^1-$  ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を、 $W^5$ は結合手、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-N(R^7)-$ または $-S-$ を、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子または $C_1-6$ アルキル基を示す)などが好ましい。

$Y^1$ で示される「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基」の「 $C_1-6$ アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンの $C_1-4$ アルキレン基が好ましい。

$R^6$ および $R^7$ で示される $C_1-6$ アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

$W^5$ としては、結合手または $-O-$ が好ましく、特に結合手が好ましい。

特に $Y$ としては、①置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基または② $-O-Y^1-$  ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)が好ましく、なかでも置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基(例、メチレン、エチレン、プロピレン)が好ましく、特に置換基を有していてもよいエ

チレン基が好適である。また  $C_{1-6}$  アルキレン基は無置換の場合が好ましい。

$-Y-COOH$  は環  $Q$ 、環  $Q^1$  または環  $C$  上の任意の位置に結合していてもよいが、環  $Q$ 、環  $Q^1$  または環  $C$  がベンゼン環（フェニル基）の場合、パラ位に結合しているのが好ましい。

#### 【0028】

環  $R$  は置換基を有していてもよいフェニレン基を示す。環  $R$  で示されるフェニレン基が有していてもよい置換基としては、前記した環  $P$  が有していてもよい置換基と同様のものが用いられ、なかでも  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシなどが好ましく用いられる。

環  $S$  は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環  $S$  で示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した環  $P$  が有していてもよい置換基と同様のものが用いられ、なかでも  $C_{1-6}$  アルキルなどが好ましく用いられる。

#### 【0029】

$Z$  は 4 個の結合手から形成される鎖を示す。 $Z$  で示される鎖としては、

(1)  $-C(R^8)(R^{8'})-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^{8''})-(R^8, R^{8'} \text{ および } R^{8''} \text{ はそれぞれ水素原子または } C_{1-6} \text{ アルキル基を示す})$  および  $-S-$  から選ばれる 4 つの基から形成される鎖、または

(2)

#### 【化 61】



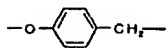
と、 $-C(R^8)(R^{8'})-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-N(R^{8''})-(R^8, R^{8'} \text{ および } R^{8''} \text{ はそれぞれ水素原子または } C_{1-6} \text{ アルキル基を示す})$  および  $-S-$  から選ばれる 2 つの基から形成される鎖などが用いられ、具体的には、

(1)  $-(CH_2)_4-$ 、

(2)  $-O-(CH_2)_3-$ 、

(3)

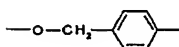
## 【化62】



、または

(4)

## 【化63】



などが用いられる。

## 【0030】

環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Aで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

環P 1 および環P 2 は置換基を有していてもよい環を示す。

環P 1 および環P 2 で示される環としては、炭素環または複素環が用いられる。

炭素環としては、(1) シクロペンタン、シクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環、(2) ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の芳香族炭化水素環が用いられ、なかでもシクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環が好ましく用いられる。

複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)の複素環、(i) 5ないし14員、好ましくは5ないし10員、より好ましくは5または6員の芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環または(iii) 7ないし10員複素架橋環などが用いられる。

上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、フラン、オキサゾール、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、ピロー



ル、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン等が挙げられる。

環P<sup>1</sup>および環P<sup>2</sup>としては、炭素環が好ましく、なかでもシクロヘキサンなどの炭素数5ないし7のシクロアルキル環が好ましい。

環P<sup>1</sup>および環P<sup>2</sup>で示される環が有していてもよい置換基としては、前記し

た環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【0031】

環Q<sup>1</sup>は-Y-COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を示す。

環Q<sup>1</sup>で示される芳香環としては、環Qで示される芳香環と同様のものが用いられるが、なかでもベンゼン環などの芳香族炭化水素環が好ましい。

環Q<sup>1</sup>で示される環が-Y-COOH以外に有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【0032】

環Bは置換基を有していてもよい5ないし7員の環を示す。

環Bで示される5ないし7員環としては、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし7員の環などが用いられる。なかでも5ないし7員の炭素環が好ましい。

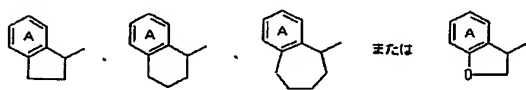
特に、

【化64】



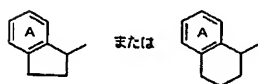
としては、

【化65】



が好ましく、特に

【化66】



が好ましい。

環Bで示される5ないし7員環が有していてもよい置換基としては、前記した

環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

### 【0033】

環P<sup>3</sup>はベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を示す。

環P<sup>3</sup>で示される芳香環としては、環Pで示される芳香環と同様のものが用いられ、なかでもベンゼン環が好ましい。

環S<sup>1</sup>はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を示す。

環S<sup>1</sup>はベンゼン環を有する置換基以外に、さらに置換基を有していてもよい。該置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられ、なかでもC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましい。

環P<sup>3</sup>で示される芳香環および環S<sup>1</sup>で示されるベンゼン環が有する「ベンゼン環を有する置換基」としては、例えば、R<sup>11</sup>-E-（R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す）で表わされる置換基などが用いられる。

R<sup>11</sup>で示される「フェニル基」または「インダニル基」の「置換基」としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられる。

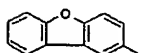
R<sup>11</sup>としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>6-14</sub>アリールオキシおよびC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基などが好ましく、なかでもハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>6-14</sub>アリールオキシおよびC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

### 【0034】

$R^{11}-E-$ のEは前記と同意義を示し、前記の $R^1-E-$ のEとして例示した好ましい基と同様のものが好ましく、なかでも結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-C=C-$ などが好ましく、特に結合手、 $-O-$ または $-CH_2-O-$ が好ましい。

$R^{11}$ が環 $S^1$ と共に形成する環としては、例えば、

【化67】



などが用いられる。

【0035】

環Cは $-Y-COOH$ 基以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

環Cで示されるベンゼン環が $-Y-COOH$ 以外に有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

Aは置換基（ただし、水素原子および塩素原子を除く）を示す。

Aで示される置換基（水素原子および塩素原子を除く）としては、前記の置換基A群の置換基（ただし、塩素原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシを除く）が用いられ、なかでも臭素原子が好ましい。

環DはA以外にさらに置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）を有していてもよいベンゼン環を示す。

環Dで示されるベンゼン環がA以外に有していてもよい置換基（ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）としては、前記の置換基A群の置換基（ただし、ニトロ基およびヒドロキシ基を除く）が用いられる。

環Eは置換基を有していてもよいフェニレン基を示し、環Rで示される「置換基を有していてもよいフェニレン基」と同様のものが用いられる。ただし、 $-H$ で示される位置には、置換基を有しない。

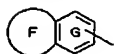
環Fは置換基を有していてもよい環を示し、環 $P^1$ で示される「置換基を有していてもよい環」と同様のものが用いられる。

環Gは置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、環Aで示される「置換基

を有していてもよいベンゼン環」と同様のものが用いられる。

なお、

【化68】



は、無置換のナフチル基、無置換の1H-インダゾリル基および置換基を有していてもよいキノリル基を除く。

【0036】

環Hは置換基を有していてもよい5員環を示す。

環Hで示される5員環としては、5員の炭素環または複素環が用いられる。

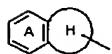
5員の炭素環としては、シクロペンタンなどが用いられる。

5員の複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5員の複素環などが用いられる。具体的には、チオフエン、ジヒドロチオフエン、フラン、ジヒドロフラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジアゾール、チアジアゾール等が挙げられる。

環Hとしては、チオフエン、ピロールなどが好ましい。

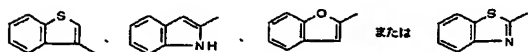
環Hで示される5員環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【化69】



としては、ハロゲン原子（例、塩素原子）およびハロゲン化されていてもよいC1-6アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）から選ばれる置換基を有していてもよい

【化70】



などが好ましく用いられる。

【0037】

J は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$  または  $-NR^{12}-$  ( $R^{12}$  は水素原子または  $C_1-6$  アルキル基を示す) を示す。

$R^{12}$  で示される  $C_1-6$  アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられる。

K は結合手または  $C_1-3$  アルキレン基を示す。

K で示される  $C_1-3$  アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレンが用いられる。

K としては、結合手またはメチレンが好ましい。

【化71】

は単結合または二重結合を示す。

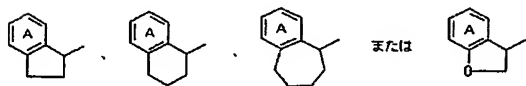
環 I が有していてもよい置換基としては、置換基 A 群の置換基と同様のものが用いられる。

【化72】



としては、

【化73】



などが好ましい。この場合の環 A の置換基としては、①ハロゲン原子、②  $C_1-6$  アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル)、③  $C_1-6$  アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、④ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子) および  $C_1-6$  アルキル (例、メチル、エチル、プロピル) から選ばれる置

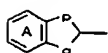
換基を有していてもよい  $C_6-14$  アリール基 (例、フェニル、ナフチル)、⑤  $C_6-14$  アリールオキシ基 (例、フェニルオキシ) または⑥  $C_7-15$  アラルキルオキシ基 (例、ナフチルオキシ) が、環 R の置換基としてはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子) が好ましい。

## 【0038】

p および q はそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数 0 ないし 4 の炭素鎖を示す。

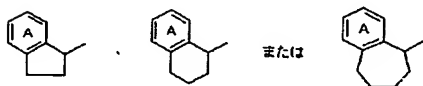
炭素数 0 ないし 4 の炭素鎖としては、結合手または  $C_1-4$  アルキレン基 (例、メチレン、エチレンなど) などが用いられ、なかでも  $C_1-4$  アルキレン基 (例、メチレン、エチレンなど) が好ましく、とりわけメチレン、エチレンが好ましく、特にメチレンが好ましい。

## 【化 7 4】



としては、

## 【化 7 5】



などが好ましい。

炭素数 0 ないし 4 の炭素鎖が有していてもよい置換基としては、前記の置換基 A 群の置換基が用いられる。

R は水素原子または置換基を示すが、水素原子が好ましい。

R で示される置換基としては、前記の置換基 A 群の置換基が用いられる。

環 R に結合している  $-CH_2CH_2COOH$  は R と共に点線で示される環を形成していてもよい。

点線で示される環としては、環 B で示される「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員の環」などが用いられる。

## 【0039】

環Mは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。環Mで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

環Nは置換基を有していてもよい5員複素環を示す。

環Nで示される5員複素環としては、例えば、炭素以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を1ないし3個含む5員の複素環などが用いられ、具体的には、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ピラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどが用いられる。

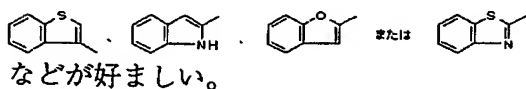
環Nで示される5員複素環が有していてもよい置換基としては、前記した環Pが有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

#### 【化76】



としては、ハロゲン原子（例、塩素原子）およびハロゲン化されていてもよいC1-6アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）から選ばれる置換基を有していてもよい

#### 【化77】

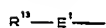


などが好ましい。

環Eとしては、無置換のフェニレン基が好ましい。

環S<sup>2</sup>は、

#### 【化78】



で示される置換基以外に、さらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

環S<sup>2</sup>がさらに有していてもよい置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられるが、無置換の場合が好ましい。

R<sup>13</sup>は置換基を有していてもよいチアゾリル基を示す。

チアゾリル基としては、2-チアゾリル基が好ましい。



チアゾリル基が有していてもよい置換基としては、前記した置換基A群から選ばれる置換基が用いられるが、なかでも前記した置換されていてもよいC<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリール基、前記した置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基が好ましく、特に無置換のC<sub>6</sub>-1<sub>4</sub>アリール基(例、フェニル)またはC<sub>1</sub>-6アルキル基(例、メチルなどのC<sub>1</sub>-3アルキル基)が好ましい。

E<sup>1</sup>は結合手またはスペーサーを示す。

E<sup>1</sup>で示されるスペーサーとしては、前記したEで示されるスペーサーと同様のものが用いられる。

E<sup>1</sup>としては、例えば、

①結合手、

②-(CH<sub>2</sub>)<sup>m1</sup>-W<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-

(<sup>m1</sup>、<sup>m2</sup>、W<sup>1</sup>は前記と同意義を示す)で表わされるスペーサーが好ましく、なかでも

①結合手、

②C<sub>1</sub>-6アルキレン基、

③-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を、<sup>m2</sup>は0ないし3の整数を示す)、

④-S-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-(<sup>m2</sup>は0ないし3の整数を示す)などが好ましく、特に、

①-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を、<sup>m2</sup>は0ないし3の整数を示す)、

②-S-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-(<sup>m2</sup>は0ないし3の整数を示す)などが好ましい。

R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示し、なかでもC<sub>1</sub>-6アルキル基が好ましい。

R<sup>14</sup>で示されるC<sub>1</sub>-6アルキル基としては、メチル、クロロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが用いられ、なかでもメチルなどのC<sub>1</sub>-3アルキル基が好ましい。

<sup>m2</sup>としては、1ないし3の整数が好ましく、特に1が好ましい。

## 【0040】

化合物(IIb)においては、Xで示されるスペーサーが置換基を有していてもよいメチレン基、 $-O-$ または $-S-$ で、Yで示されるスペーサーが置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基、 $-N(R^4)-Y^1-$ ( $R^4$ は水素原子または $C_1-6$ アルキル基を、 $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)、 $-O-Y^1-$ ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)または $-S-Y^1-$ ( $Y^1$ は置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基を示す)で、環Bが5ないし7員の炭素環である場合が好ましい。

## 【0041】

化合物(IVa)においては、環P3が、 $R^{11}-E-$ ( $R^{11}$ は置換基を有していてもよいフェニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基を有していてもよいベンゼン環を含む置換基を有するベンゼン環である場合が好ましい。Eとしては、結合手、 $-O-$ または $-CH_2-O-$ が好ましい。 $R^{11}$ としては、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

$X^1$ としては、 $C_1-6$ アルキルや $C_6-14$ アリールなどの置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基(特に、メチレン基)が好ましい。

$W^5$ としては、結合手が好ましい。

$Y^1$ としては、置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルキレン基(特に、エチレン基)が好ましい。

環Rとしては、 $C_1-6$ アルコキシを有していてもよいフェニレン基が好ましい。

## 【0042】

化合物(IVb)においては、環S1が、 $R^{11}-E-$ ( $R^{11}$ は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す)で表わされる置換基を有していてもよいベンゼン環を含む置換基を有するベンゼン環である場合が好ましい。Eとしては、結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(R^2)-CH_2-$ ( $R^2$ は水素原子または

C<sub>1</sub>–6 アルキル基を示す)、–S–CH<sub>2</sub>–または–CH=CH–が好ましく、なかでも結合手、–O–または–CH<sub>2</sub>–O–が好ましい。R<sup>11</sup>としては、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキル、ヒドロキシ–C<sub>1</sub>–6 アルキル、カルボキシ–C<sub>1</sub>–6 アルキルカルボニルアミノ–C<sub>1</sub>–6 アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルコキシ、C<sub>6</sub>–14 アリール、C<sub>6</sub>–14 アリールオキシおよびC<sub>7</sub>–16 アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基が好ましく、なかでもハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルコキシ、C<sub>6</sub>–14 アリール、C<sub>6</sub>–14 アリールオキシおよびC<sub>7</sub>–16 アラルキルオキシから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

## 【0043】

化合物 (A) においては、A が臭素原子である場合が好ましい。

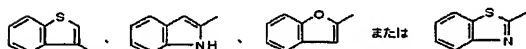
化合物 (C) においては、

## 【化79】



が、ハロゲン原子 (例、塩素原子) およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–6 アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) から選ばれる置換基を有していてもよい

## 【化80】



である場合が好ましい。

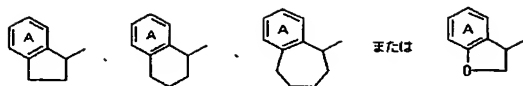
化合物 (D) においては、

## 【化81】



が

【化 8 2】

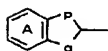


で、環Aの置換基が①ハロゲン原子、②C<sub>1</sub>－6アルキル基、③C<sub>1</sub>－6アルコキシ基、④ハロゲン原子およびC<sub>1</sub>－6アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>－14アリール基、⑤C<sub>6</sub>－14アリールオキシ基または⑥C<sub>7</sub>－15アラルキルオキシ基で、環Rの置換基がハロゲン原子である場合が好ましい。

【0044】

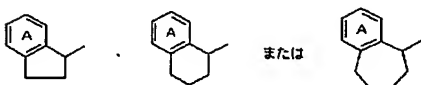
化合物（I-1）においては、

【化 8 3】



が

【化 8 4】



である場合が好ましい。

環Aが有していてもよい置換基としては、（1）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（2）C<sub>1</sub>－6アルキル基（例、メチルなどのC<sub>1</sub>－3アルキル基）、（3）C<sub>1</sub>－6アルコキシ基（例、メトキシなどのC<sub>1</sub>－3アルコキシ基）、（4）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、C<sub>1</sub>－6アルキル（例、メチルなどのC<sub>1</sub>－3アルキル）またはC<sub>1</sub>－6アルコキシ（例、メトキシなどのC<sub>1</sub>－3アルコキシ）で置換されていてもよいC<sub>6</sub>－14アリール基（例、フェニル基）、（5）C<sub>6</sub>－14アリールオキシ基（例、フェノキ

シ基) または (6) C<sub>7-16</sub> アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基) が好ましい。

環Rが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) または C<sub>1-6</sub> アルキル基 (例、メチルなどの C<sub>1-3</sub> アルキル基) が好ましいが、環Rは無置換の場合がより好ましい。

Rとしては、水素原子が好ましい。

X<sub>a</sub>で示されるスペーサーとしては、酸素原子が好ましい。

#### 【0045】

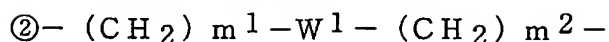
化合物 (I-2) においては、ベンゼン環を有する置換基が、式 R<sup>11</sup>-E- (R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基を、Eは結合手またはスペーサーを示す) で表わされる置換基である場合が好ましい。

環S<sup>1</sup>はさらに C<sub>1-6</sub> アルキル基で置換されていてもよく、R<sup>11</sup>は環S<sup>1</sup>と環を形成していてもよい。

R<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいフェニル基またはインダニル基であるが、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

R<sup>11</sup>としては、ハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル (例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、カルボキシ-C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル (例、カルボキシエチルカルボニルアミノメチル)、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>6-14</sub> アリール、C<sub>6-14</sub> アリールオキシおよび C<sub>7-16</sub> アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、またはインダニル基が好ましく、なかでもハロゲン原子、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル (例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、カルボキシ-C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル (例、カルボキシエチルカルボニルアミノメチル)、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>6-14</sub> アリール、C<sub>6-14</sub> アリールオキシおよび C<sub>7-16</sub> アラルキルオキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

Eとしては、①結合手、または



( $m^1$  および  $m^2$  はそれぞれ 0 ないし 3 の整数を、 $W^1$  は  $-O-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$  または  $-CO-N(R^3)-$  を、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を示す) で表わされるスペーサーが好ましく、なかでも

①結合手、

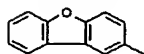
②  $(CH_2)_{m^1} - W^1 -$  (各記号は前記と同意義を示す) で表わされるスペーサー、

③  $-W^1 - (CH_2)_{m^2} -$  (各記号は前記と同意義を示す) で表わされるスペーサーなどが好ましく、特に結合手、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$  または  $-C=C-$  がより好ましい。

環  $S^1$  はさらに  $C_{1-6}$  アルキル基などで置換されていてもよい。

$R^{11}$  が環  $S^1$  と共に形成する環としては、

【化 85】



などが好ましいが、 $R^{11}$  が環  $S^1$  と共に環を形成しない場合が好ましい。

環  $R$  が有していてもよい置換基としては、 $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基) などが好ましい。

$R$  としては、水素原子が好ましい。

【0046】

化合物 (I-3) においては、

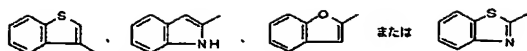
【化 86】



が、ハロゲン原子 (例、塩素原子) およびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) から選ばれる置換基を有してい

てもよい

【化87】



である場合が好ましい。

環Eとしては、無置換のフェニレン基が好ましい。

Rとしては、水素原子が好ましい。

【0047】

化合物(I-4)においては、

環S<sup>2</sup>としては、ベンゼン環が好ましい。

環Rとしては、無置換のフェニル基が好ましい。

R<sup>13</sup>としては、C<sub>6</sub>-14アリール(例、フェニル)およびC<sub>1</sub>-6アルキル(例、メチルなどのC<sub>1</sub>-3アルキル)から選ばれる置換基を有していてもよいチアゾリル基(例、2-チアゾリル基)が好ましい。

E<sup>1</sup>としては、-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-または-S-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を、<sup>m2</sup>は0ないし3の整数を示す)が好ましく、なかでも-N(R<sup>14</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sup>m2</sup>-が好ましい。

R<sup>14</sup>としては、メチル、エチル、プロピルなどのC<sub>1</sub>-3アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。

<sup>m2</sup>としては、1ないし3の整数が好ましく、特に1が好ましい。

Rとしては、水素原子が好ましい。

【0048】

さらに、本発明で用いられる化合物としては、特開2002-265457号、特開2002-212171号、特開2001-226350号、特開2001-199971号、特開2000-198772号、特開2000-80086号、特開2000-34266号、特開平09-323983号、特開平08-311065号などに記載の化合物を用いることもできる。

本発明で用いられる化合物の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等

のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

#### 【0049】

本発明の化合物（I'）、（I）、化合物（I-1）、化合物（I-2）、化合物（I-3）、化合物（I-4）、化合物（Ia）、化合物（Ib）、化合物（II）、化合物（IIa）、化合物（IIb）、化合物（III）、化合物（IV）、化合物（IVa）、化合物（IVb）、化合物（A）、化合物（B）、化合物（C）、化合物（D）またはその塩（以下、本発明の化合物（I）と略記する場合がある）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を



起こして本発明の化合物 (I) に変化する化合物をいう。

本発明の化合物 (I) のプロドラッグとしては、本発明の化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、本発明の化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 本発明の化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、本発明の化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 本発明の化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、本発明の化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) ; 等が挙げられ、なかでも本発明の化合物 (I) のカルボキシ基がメチル、エチルなどの C<sub>1</sub>-6 アルキル基でエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって本発明の化合物 (I) から製造することができる。

また、本発明の化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で本発明の化合物 (I) に変化するものであってもよい。

#### 【0050】

以下に、本発明の化合物またはその塩の製造法を説明する。

本発明の化合物 (I-1)、化合物 (I-2)、化合物 (I-3) および化合物 (I-4) の製造法について以下に述べる。

以下の反応式における略図中の化合物の各記号は、特に記載のないかぎり前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩として

は、例えば上記した本発明で用いられる化合物の塩と同様のものなどが挙げられる。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方法（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなど）により容易に精製することもできる。

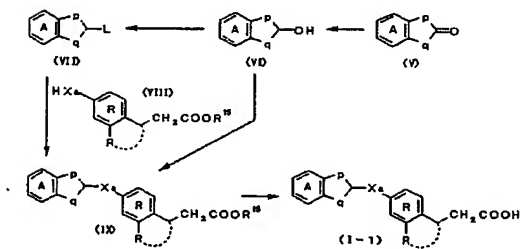
本発明の化合物（I-1）は、例えば以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物（V）、（VI）、（VII）および（VIII）は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

#### 【0051】

反応式1

【化88】



#### 【0052】

化合物（VI）は、化合物（V）のカルボニル基を還元することにより製造することができる。

還元を使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルすずなどの金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボランなどのアルキルボラン類、ジボラン、亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）などが挙げられる。還元剤の使用量は、例え

ば金属水素化物類、金属水素錯化合物類の場合、化合物 (V) 1 モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物 (V) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モル、金属類の場合約 1 ないし約 20 当量、好ましくは約 1 ないし約 5 当量である。本反応では所望によりルイス酸類を用いてもよい。該「ルイス酸類」としては、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化チタン(IV)、塩化すず(II)、塩化亜鉛、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素などが用いられる。ルイス酸の使用量は化合物 (V) 1 モルに対して約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

また、水素添加反応によっても還元され、この場合、例えばパラジウム炭素、酸化白金(IV)、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒などが用いられる。触媒の使用量は化合物 (V) 1 モルに対して約 5 ないし約 1000 重量%、好ましくは約 10 ないし約 300 重量%である。ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることもできる。該「水素源」としてはギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが用いられる。水素源の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 5 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約 1 時間ないし約 100 時間、好ましくは約 1 時間ないし約 50 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 120℃、好ましくは約 0 ないし約 8

0℃である。水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約1ないし約100気圧である。

### 【0053】

化合物(VII)〔式中、Lは脱離基を示す〕は、化合物(VI)のヒドロキシ基を「脱離基」に変換することにより製造することができる。

Lで示される「脱離基」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなどのハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—10アリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。「置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—10アリールスルホニルオキシ基」としては、例えばメチル、エチルなどのC<sub>1</sub>—6アルキル基、例えばメトキシ、エトキシなどのC<sub>1</sub>—6アルコキシ基およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシなどのC<sub>6</sub>—10アリールスルホニルオキシ基などが挙げられ、具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

Lで示される「脱離基」がハロゲン原子の場合、ハロゲン化に使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル類、塩化ホスホリル、臭化ホスホリルなどのハロゲン化ホスホリル類、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リンなどのハロゲン化リン類、オキサリルクロリドなどのオキサリルハライド類、ホスゲンなどが挙げられる。化合物(VI) 1モルに対してハロゲン化剤を約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.2ないし約10モル用いる。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類などが挙げられる。化合物(VI) 1モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-10ないし約200℃、好ましくは約-10ないし約120℃である。

Lで示される「脱離基」がハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリールスルホニルオキシ基の場合、スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニルなどのハロゲン化C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化C<sub>6</sub>-10アリールスルホニルなどが挙げられる。化合物(VI) 1モルに対してスルホニル化剤を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

#### 【0054】

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

本反応は所望により塩基の存在下で行われる。該「塩基」としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルア

ミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類などが挙げられる。化合物 (VI) 1 モルに対して塩基を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約10モル用いる。

反応時間は通常約10分ないし約12時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。反応温度は通常約-30ないし約150℃、好ましくは約-20ないし約100℃である。

化合物 (IX) [式中、R<sup>15</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す] は、Xが酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物 (VII) と化合物 (VIII) とを塩基の存在下で縮合することにより製造することができる。

R<sup>15</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は上記置換基A群の「置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル」、「置換されていてもよい低級(C<sub>2</sub>-6)アルケニル」、「置換されていてもよい低級(C<sub>2</sub>-6)アルキニル」、「置換されていてもよい低級(C<sub>2</sub>-6)アルキニル」、「置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8シクロアルキル」、「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール」および「置換されていてもよいC<sub>7</sub>-16アラルキル」などが好ましい。

R<sup>15</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基は、上記置換基群Aなどが好ましい。R<sup>13</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なってもよい。

#### 【0055】

本反応で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭

酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの塩基性塩類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。これら塩基は、化合物 (IX) 1 モルに対して約 1 ~ 10 モル、好ましくは約 1 ~ 3 モル用いる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 10 分ないし約 12 時間、好ましくは約 20 分ないし約 6 時間である。反応温度は通常約 -50 ないし約 150℃、好ましくは約 -20 ないし約 100℃である。

#### 【0056】

化合物 (IX) は、X a が酸素原子あるいは硫黄原子の場合、化合物 (VI) と化合物 (VIII) とを所望により脱水剤の存在下で縮合することによっても製造する

ことができる。

本反応に用いてもよい脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体などの酸性触媒、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基性触媒などが挙げられるが、さらに例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類、アルミナ、二酸化ナトリウム、オキシ塩化リン、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドなどを用いてもよい。これら酸および塩基は、化合物(VIII) 1モルに対して約0.1~10モル、好ましくは約0.1~5.0モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常30分~24時間、好ましくは30分~5時間である。反応温度は通常0~200℃、好ましくは0~150℃である。

#### 【0057】

化合物(IX)は、Xaが酸素原子の場合、化合物(VI)と化合物(VIII)とを光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、1-27頁)を利用して縮合することによっても製造することができる。

該反応は、化合物(VIII)と化合物(VI)とを、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシレート類などおよびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

化合物(VI)の使用量は、化合物(VIII) 1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。



該「アゾジカルボキシラート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物 (VIII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約 5 分ないし約 48 時間、好ましくは約 10 分ないし約 24 時間である。反応温度は通常約 -20 ないし約 200℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。

#### 【0058】

化合物 (I-1) は、酸あるいは塩基を用いて化合物 (IX) のエステル基を加水分解することにより製造される。酸加水分解には、一般に塩酸、硫酸などの鉱酸類や三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類、ルイス酸とチオールまたはスルフィドの併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類が用いられる。アルカリ加水分解には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが用いられる。これら酸および塩基は、化合物 (IX) 1 モルに対して約 0.5~10 モル、好ましくは約 0.5~6 モル用いる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノ

ール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

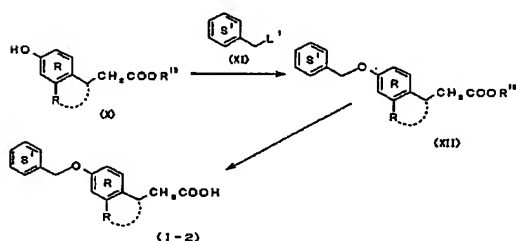
反応時間は通常10分～60時間、好ましくは10分～12時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～120℃である。

#### 【0059】

本発明の化合物(I-2)は、例えば以下の反応式2で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式2

#### 【化89】



#### 【0060】

化合物(X)および(XI)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物(XII)は、化合物(X)と化合物(XI)〔式中、L<sup>1</sup>は脱離基を示す〕とを縮合することによって製造することができる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」としては、Lで示される「脱離基」と同様なものあるいはヒドロキシ基などが挙げられる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」がヒドロキシ基の場合、化合物(VI)から化合物(IX)を製造する方法と同様の方法により、化合物(X)と化合物(XI)から化合物(XII)を製造することができる。

L<sup>1</sup>で示される「脱離基」がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニルオキシ基あるいは置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> - 10アリールスルホニルオキシ基の場合、化合物(VII)から化合物(IX)を製造する方法と同様の方法により、化合物(X)と化合物(XI)から化合物(XII)を製造することができる。

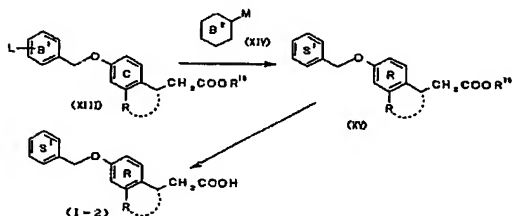
化合物(I-2)は、化合物(IX)から化合物(I-1)を製造する方法と同様の方法により、化合物(XII)から製造することができる。

本発明の化合物(I-2)は、例えば以下の反応式3で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

#### 【0061】

#### 反応式3

#### 【化90】



#### 【0062】

化合物(XIII)および(XIV)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物(XV)は、化合物(XIII)〔式中、B<sup>1</sup>はL以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す〕と化合物(XIV)〔式中、Mは金属を、B<sup>2</sup>はM以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環あるいはM以外にさらにベンゼン環を有する置換基を有する芳香環を示す〕とを縮合することによって製造することができる。

B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」は、環A

と同様のものなどが挙げられる。Mで示される「金属」は、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、水銀、亜鉛、タリウム、すずおよびホウ素などが挙げられ、これらは錯化していてもよい。

B<sup>2</sup>およびB<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」が有していてもよい置換基は、上記置換基群Aなどが挙げられる。

本反応は所望により触媒の存在下で行われる。該「触媒」としては、ニッケル錯体、パラジウム錯体、銅などが挙げられる。化合物(XIII) 1モルに対して触媒を約0.005ないし約2モル、好ましくは約0.01ないし約1モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒またはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。反応温度は通常約-80ないし約250℃、好ましくは約-20ないし約150℃である。

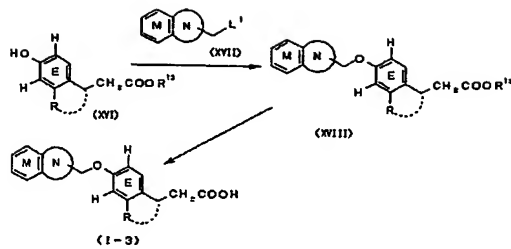
化合物(I-2)は、化合物(IX)から化合物(I-1)を製造する方法と同様の方法により、化合物(XV)から製造することもできる。

#### 【0063】

本発明の化合物(I-3)は、例えば以下の反応式4で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式4

## 【化91】



化合物 (XVI) および (XVII) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XVIII) は、化合物 (X) と化合物 (XI) から化合物 (XII) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (XVI) と化合物 (XVII) とを縮合することによって製造することができる。

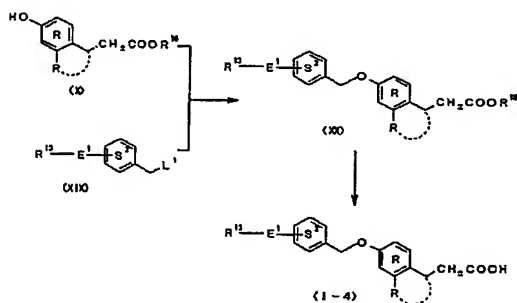
化合物 (I-3) は、化合物 (IX) から化合物 (I-1) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (XVIII) から製造することができる。

## 【0064】

本発明の化合物 (I-4) は、例えば以下の反応式5で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式5

## 【化92】



## 【0065】

化合物 (X) および (XIX) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XX) は、化合物 (X) と化合物 (XI) から化合物 (XII) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (X) と化合物 (XIX) とを縮合することによって製造することができる。

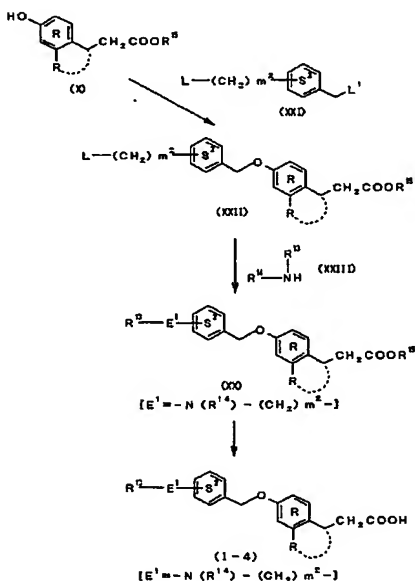
化合物 (I-4) は、化合物 (IX) から化合物 (I-1) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (XX) から製造することができる。

### 【0066】

本発明の化合物 (I-4) のうち  $E^1$  が  $-N(R^{14})-(CH_2)^{m2}-$  である化合物は、例えば以下の反応式 6 で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することもできる。

#### 反応式 6

#### 【化 9 3】



### 【0067】

化合物 (X)、(XXI) および (XXIII) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (XXII) は、化合物 (X) と化合物 (XI) から化合物 (XII) を製造する方法と同様の方法により、化合物 (X) と化合物 (XXI) とを縮合することによ

で製造することができる。また、官能基の保護、脱保護を含む多段階反応を経て化合物 (X) から製造することもできる。

化合物 (XX) のうち  $E^1$  が  $-N(R^{14})-(CH_2)_{m^2}-$  である化合物は、化合物 (VII) と化合物 (VIII) から化合物 (IX) を製造する方法と同様の方法を用いて、化合物 (XXII) と化合物 (XXIII) から製造することもできる。

化合物 (I-4) のうち  $E^1$  が  $-N(R^{14})-(CH_2)_{m^2}-$  である化合物は、化合物 (IX) から化合物 (I-1) を製造する方法と同様の方法により、 $E^1$  が  $-N(R^{14})-(CH_2)_{m^2}-$  である化合物 (XX) から製造することもできる。

#### 【0068】

上記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 $C_1-6$  アルコキシ-カルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、 $C_7-10$  アラルキルオキシ-カルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1-6$  アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、 $C_1-6$  アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ、 $C_1-6$  アルキル (例えば、メチル、エチ

ル、tert-ブチルなど)、C<sub>1</sub>-6 アリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばホルミル、またはそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-6 アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C<sub>7</sub>-10 アラルキル (例えば、ベンジルなど)、C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C<sub>7</sub>-10 アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1</sub>-6 アルキル (例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど)、C<sub>7</sub>-10 アラルキル (例えば、ベンジルなど)、C<sub>6</sub>-10 アリール (例えば、フェニル、ナフチルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム(II)などで処理する方法または還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物(I-1)、化合物(I-2)、化合物(I-3)および化合物(I-4)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年(丸善出版)などに記載の方法が採用される。

#### 【0069】

本発明で用いられる化合物は、上記した製造法や特開2002-265457号、特開2002-212171号、特開2001-226350号、特開2001-199971号、特開2000-198772号、特開2000-80086号、特開2000-34266号、特開平09-323983号、特開平08-311065号などに記載の方法に準じて製造することができる。



上記反応により、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物またはその塩は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィ等により反応溶液から単離、精製することができる。

本発明の化合物が、コンフィギュレーション アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により S 体及び R 体に分離することができる。

本発明の化合物に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明の化合物は、水和物又は非水和物であってもよい。

本発明の化合物は同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ）等で標識されていてもよい。

本発明の化合物の GPR40 受容体機能調節作用は、後述する実験例 4 に記載の方法あるいはそれに準じる方法を用いて測定することができる。

#### 【0070】

本発明の化合物またはそのプロドラッグ（以下、本発明の化合物と略記する場合がある）は、リガンドである脂肪酸と GPR40 受容体との結合性を変化させる作用、特に GPR40 受容体アゴニスト活性を有しており、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、安全な GPR40 受容体機能調節剤、好ましくは GPR40 作動剤として有用である。

本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れた GPR40 受容体機能調節作用を有しているので、GPR40 受容体が関与する生理機能の調節剤または GPR40 受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、インスリン分泌調

節剂（好ましくはインスリン分泌促進剂）、膵 $\beta$ 細胞保護剂として有用である。

さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性、癌などの疾患、特に、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。糖尿病には、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病が含まれる。

#### 【0071】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 未満または $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGTT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $126 \text{ mg/dl}$  未満であり、かつ、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140 \text{ mg/dl}$  以上  $200 \text{ mg/dl}$  未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $110 \text{ mg/dl}$  以上  $126 \text{ mg/dl}$  未満の状態を IFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該 IFG (Impaired Fasting Glucose) のうち、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が  $140 \text{ mg/dl}$  未満である状態を IFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

本発明の化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) および IFG (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) または IFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

#### 【0072】

本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明の化合物の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約  $0.01$  ないし約  $100$  重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば糖尿病患者（体重約  $60 \text{ kg}$ ）に対し、1日当たり、有効成分〔本発明の化合物〕として約  $0.01$  ないし約  $30 \text{ mg/kg}$  体重、好ましくは約  $0.1$  ないし約  $20 \text{ mg/kg}$  体重を、更に好ましくは約  $1$  ないし約  $20 \text{ mg/kg}$  体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

#### 【0073】

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

#### 【0074】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、上記疾患に対する他の薬剤（他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、抗肥満剤）、化学療法剤、免疫療法剤、免疫調節薬、抗炎症薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧剤、利尿薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

具体的には、他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの臓器から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インス

リン感受性増強剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011、 $(\gamma E)-\gamma$ -[[4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]フェニル]メトキシ]イミノ]ベンゼンブタン酸等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、プロホルミン等）、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）やその他のインスリン分泌促進剤（例、レバグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1、ナテグリニド等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エバルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、ミナルレスタット（ARI-509）、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3等）、プロテインキナーゼC（PKC）阻害薬（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロミド（ALT-766）、EXO-226等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チオプリド等）等が挙げられる。

#### 【0075】

抗高脂血剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバ

スタチン、セリバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、ロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、隣リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、ATL-962等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

#### 【0076】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシ

ル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等) [キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935~5939頁、1989年]、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート) [ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年]、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明製剤と併用することができる。

さらに、糖化阻害剤(例、ALT-711等)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、prosaptide等)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン)、 $\alpha 2$ 受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾチアゼピン



）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、シルデナフィル）、ドーパミン受容体作動薬（例、アポモルフィン）なども本発明製剤と併用することができる。

【0077】

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（１）本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（２）患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

（３）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（４）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（５）本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

以下、本発明の化合物（Ⅰ）と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得

られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

#### 【0078】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

#### 【0079】

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばバラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

#### 【0080】

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 1 ないし 99.99 重量%、好ましくは約 10 ないし 90 重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート 80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH 調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

#### 【0081】

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキ

シメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤(例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤)などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

## 【0082】

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、パッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

## 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50 w/v %、好ましくは3～20 w/v %程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50 w/v %、好ましくは3～20 w/v %が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100～121℃の条件で5～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

### 【0083】

#### 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマ

一、硬化ヒマシ油（例、ラプリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約40ないし75%（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30%（w/w）、好ましくは約3ないし約15%（w/w）である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50%（w/w）以下、好ましくは約5～約40%（w/w）、さらに好ましくは約5～約35%（w/w）である。ここで上記%（w/w）は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

#### 【0084】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた



核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬剤を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬剤に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬剤含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン（クロスボビドン）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合

剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、バンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約  $100\text{ }\mu\text{m}$  ないし約  $1,500\text{ }\mu\text{m}$  であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約 1 ないし約 15% (w/w)、好ましくは約 1 ないし約 10% (w/w)、さらに好ましくは約 2 ないし約 8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、バンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

#### 【0085】

#### II. 核の被膜剤による被覆

前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約 1 ないし約 90% (w/w)、好ましくは約 5 ないし約 50% (w/w)、さらに好ましくは約 5 ないし約 10% (w/w) である。

いし 35% (w/w) である。

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

#### 【0086】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーン

スターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30 w/w%、好ましくは約0.5～約15 w/w%である。

#### 【0087】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ス

テアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、橋味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

#### 【0088】

#### 〔3〕舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体

、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

#### 【0089】

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さら

に、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

#### 【0090】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ（psyllium）種子蛋白などの動物性蛋白類若しくは植物性タン

パク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

#### 【0091】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラール社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、テアリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。



製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バツカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

#### 【0092】

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、糖尿病患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可

能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.001~2000 mg、好ましくは約 0.01~500 mg、さらに好ましくは、約 0.1~100 mg 程度であり、これを通常 1 日 1~4 回に分けて投与する。

#### 【0093】

本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後 1 分~3 日以内、好ましくは 10 分~1 日以内、より好ましくは 15 分~1 時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1 分~1 日以内、好ましくは 10 分~6 時間以内、より好ましくは 15 分から 1 時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約 0.001~200 mg/kg を経口投与し、約 15 分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約 0.005~100 mg/kg を 1 日量として経口投与する。

#### 【0094】

本発明で用いられる G 蛋白質共役型レセプター蛋白質 (GRP40) は、配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7 または配列番号: 9 で表わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するレセプター蛋白質である。

GRP40 は、例えば、ヒトや哺乳動物 (例えば、モルモット、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウシ、サルなど) のあらゆる細胞 (例えば、脾細胞、神経細胞、グリア細胞、脾臓  $\beta$  細胞、脾臓ランゲルハンス島、骨髓細胞、メサングウム細胞、ランゲルハンス細胞、表皮細胞、上皮細胞、内皮細胞、繊維芽細

胞、繊維細胞、筋細胞、脂肪細胞、免疫細胞（例、マクロファージ、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球）、巨核球、滑膜細胞、軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞、乳腺細胞、肝細胞もしくは間質細胞、またはこれら細胞の前駆細胞、幹細胞もしくはガン細胞など）や血球系の細胞、またはそれらの細胞が存在するあらゆる組織、例えば、脳、脳の各部位（例、嗅球、扁桃核、大脳基底核、海馬、視床、視床下部、視床下核、大脳皮質、延髄、小脳、後頭葉、前頭葉、側頭葉、被殻、尾状核、脳梁、黒質）、脊髄、下垂体、胃、脾臓、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、胆のう、骨髄、副腎、皮膚、筋肉、肺、消化管（例、大腸、小腸）、血管、心臓、胸腺、脾臓、顎下腺、末梢血、末梢血球、前立腺、睾丸、精巣、卵巣、胎盤、子宮、骨、関節、骨格筋などに由来する蛋白質であってもよく、また合成蛋白質であってもよい。特に、GPR40は脾臓ランゲルハンス島に高発現している。

#### 【0095】

配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列としては、例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列と約85%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

本発明の配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有する蛋白質としては、例えば、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有し、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列からなる蛋白質と実質的に同質の活性を有する蛋白質などが好ましい。

実質的に同質の活性としては、例えば、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などが挙げられる。実質的に同質とは、それらの活性が性質的に同質であることを示す。したがって、リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性が同等（例、約0.01～100倍、好ましくは約0.5～20倍、より好まし

くは約 0.5～2 倍) であることが好ましいが、これらの活性の程度や蛋白質の分子量などの量的要素は異なってもよい。

リガンド結合活性やシグナル情報伝達作用などの活性の測定は、自体公知の方法に準じて行なうことができるが、例えば、後に記載するスクリーニング方法に従って測定することができる。

また、GPR40 としては、a) 配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7 または配列番号: 9 で表わされるアミノ酸配列中の 1 または 2 個以上 (好ましくは、1～30 個程度、より好ましくは 1～10 個程度、さらに好ましくは数個 (1～5 個)) のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、b) 配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7 または配列番号: 9 で表わされるアミノ酸配列に 1 または 2 個以上 (好ましくは、1～30 個程度、より好ましくは 1～10 個程度、さらに好ましくは数個 (1～5 個)) のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、c) 配列番号: 1、配列番号: 3、配列番号: 5、配列番号: 7 または配列番号: 9 で表わされるアミノ酸配列中の 1 または 2 個以上 (好ましくは、1～30 個程度、より好ましくは 1～10 個程度、さらに好ましくは数個 (1～5 個)) のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、または d) それらを組み合わせたアミノ酸配列を含有する蛋白質なども用いられる。

#### 【0096】

本明細書における GPR40 は、ペプチド標記の慣例に従って、左端が N 末端 (アミノ末端)、右端が C 末端 (カルボキシル末端) である。配列番号: 1 で表わされるアミノ酸配列を含有する GPR40 をはじめとする GPR40 は、C 末端がカルボキシル基 ( $-\text{COOH}$ )、カルボキシレート ( $-\text{COO}^-$ )、アミド ( $-\text{CONH}_2$ ) またはエステル ( $-\text{COOR}$ ) の何れであってもよい。

ここでエステルにおける R としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルもしくは n-ブチルなどの  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、例えば、フェニル、 $\alpha$ -ナフチルなどの  $\text{C}_{6-12}$  アリール基、例えば、ベンジル、フェネチルなどのフェニル- $\text{C}_{1-2}$  アルキル基もしくは  $\alpha$ -ナフチルメチルなどの  $\alpha$ -ナフチル- $\text{C}_{1-2}$  アルキル基などの  $\text{C}_{7-14}$  アラルキル基のほか、経口用エステ

ルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などが用いられる。

GPR40がC末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明のGPR40に含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したC末端のエステルなどが用いられる。

さらに、GPR40には、上記した蛋白質において、N末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのC<sub>2</sub>-6アルカノイル基などのC<sub>1</sub>-6アシル基など）で保護されているもの、N端側が生体内で切断され生成したグルタミル基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基（例えば、-OH、-SH、アミノ基、イミダゾール基、インドール基、グアニジノ基など）が適当な保護基（例えば、ホルミル基、アセチルなどのC<sub>2</sub>-6アルカノイル基などのC<sub>1</sub>-6アシル基など）で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖蛋白質などの複合蛋白質なども含まれる。

GPR40の具体例としては、例えば、配列番号：1で表わされるアミノ酸配列を含有するマウスGPR40、配列番号：3で表わされるアミノ酸配列を含有するラットGPR40、配列番号：5で表わされるアミノ酸配列を含有するヒトGPR40、配列番号：7で表わされるアミノ酸配列を含有するカニクイザルGPR40、配列番号：9で表わされるアミノ酸配列を含有するハムスターGPR40などが用いられる。このうちマウスGPR40、ラットGPR40、カニクイザルGPR40およびハムスターGPR40は新規な蛋白質である。ヒトGPR40は、WO2000-22129、Biochem Biophys Res Commun. 1997, Oct 20; 239(2): 543-547に記載されている公知の蛋白質である。

#### 【0097】

GPR40の部分ペプチド（以下、部分ペプチドと略記する場合がある）としては、上記したGPR40の部分ペプチドであれば何れのものであってもよいが、例えば、GPR40の蛋白質分子のうち、細胞膜の外に露出している部位であって、実質的に同質のレセプター結合活性を有するものなどが用いられる。

具体的には、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列を有するGPR40の部分ペプチドとしては、疎水性プロット解析において細胞外領域（親水性（Hydrophilic）部位）であると分析された部分を含むペプチドである。また、疎水性（Hydrophobic）部位を一部に含むペプチドも同様に用いることができる。個々のドメインを個別に含むペプチドも用い得るが、複数のドメインを同時に含む部分のペプチドでも良い。

本発明の部分ペプチドのアミノ酸の数は、上記した本発明のレセプター蛋白質の構成アミノ酸配列のうち少なくとも20個以上、好ましくは50個以上、より好ましくは100個以上のアミノ酸配列を有するペプチドなどが好ましい。

実質的に同一のアミノ酸配列とは、これらアミノ酸配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列を示す。

ここで、「実質的に同質のレセプター活性」とは、上記と同意義を示す。「実質的に同質のレセプター活性」の測定は上記と同様に行なうことができる。

また、本発明の部分ペプチドは、上記アミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が欠失し、または、そのアミノ酸配列に1または2個以上（好ましくは、1～20個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは数個（1～5個））のアミノ酸が付加し、または、そのアミノ酸配列中の1または2個以上（好ましくは、1～10個程度、より好ましくは数個、さらに好ましくは1～5個程度）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されていてもよい。

#### 【0098】

また、本発明の部分ペプチドはC末端がカルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）、カルボキシレート（ $-\text{COO}^-$ ）、アミド（ $-\text{CONH}_2$ ）またはエステル（ $-\text{COOR}$ ）の何れであってもよい。本発明の部分ペプチドがC末端以外にカルボキシル基（またはカルボキシレート）を有している場合、カルボキシル基がアミド化またはエステル化されているものも本発明の部分ペプチドに含まれる。この場合のエステルとしては、例えば上記したC末端のエステルなどが用いられる。

さらに、本発明の部分ペプチドには、上記したGPR40と同様に、N末端のメチオニン残基のアミノ基が保護基で保護されているもの、N端側が生体内で切断され生成したグルタミン残基がピログルタミン酸化したもの、分子内のアミノ酸の側鎖上の置換基が適当な保護基で保護されているもの、あるいは糖鎖が結合したいわゆる糖ペプチドなどの複合ペプチドなども含まれる。

GPR40またはその部分ペプチドの塩としては、酸または塩基との生理学的に許容される塩が挙げられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。この様な塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩などが用いられる。

GPR40またはその塩は、上記したヒトや哺乳動物の細胞または組織から自体公知のレセプター蛋白質の精製方法によって製造することもできるし、後に記載するGPR40をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによっても製造することができる。また、後に記載する蛋白質合成法またはこれに準じて製造することもできる。

ヒトや哺乳動物の組織または細胞から製造する場合、ヒトや哺乳動物の組織または細胞をホモジナイズした後、酸などで抽出を行ない、該抽出液を逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み合わせるにより精製単離することができる。

#### 【0099】

GPR40もしくはその部分ペプチドまたはその塩またはそのアミド体の合成には、通常市販の蛋白質合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては、例えば、クロロメチル樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、ベンズヒドリルアミン樹脂、アミノメチル樹脂、4-ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂、4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂、PAM樹脂、4-ヒドロキシメチルメチルフェニルアセトアミドメチル樹脂、ポリアクリルアミド樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-ヒドロキシメチル)フェノキシ樹脂、4-(2', 4'-ジメトキシフェニル-Fmocアミノエチル)フェノキシ樹脂などを挙げるこ

ができる。このような樹脂を用い、 $\alpha$ -アミノ基と側鎖官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とする蛋白質の配列通りに、自体公知の各種縮合方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂から蛋白質を切り出すと同時に各種保護基を除去し、さらに高希釈溶液中で分子内ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的の蛋白質またはそのアミド体を取得する。

上記した保護アミノ酸の縮合に関しては、蛋白質合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、カルボジイミド類がよい。カルボジイミド類としては、DCC、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロリル）カルボジイミドなどが用いられる。これらによる活性化にはラセミ化抑制添加剤（例えば、HOBt、HOObt）とともに保護アミノ酸を直接樹脂に添加するか、または、対称酸無水物またはHOBtエステルあるいはHOObtエステルとしてあらかじめ保護アミノ酸の活性化を行なった後に樹脂に添加することができる。

#### 【0100】

保護アミノ酸の活性化や樹脂との縮合に用いられる溶媒としては、蛋白質縮合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トリフルオロエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類あるいはこれらの適宜の混合物などが用いられる。反応温度は蛋白質結合形成反応に使用され得ることが知られている範囲から適宜選択され、通常約-20～50℃の範囲から適宜選択される。活性化されたアミノ酸誘導体は通常1.5～4倍過剰で用いられる。ニンヒドリン反応を用いたテストの結果、縮合が不十分な場合には保護基の脱離を行うことなく縮合反応を繰り返すことにより十分な縮合を行なうことができる。反応を繰り返しても十分な縮合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルイミダゾールを用いて未反応アミノ酸をアセチル化することができる。



## 【0101】

原料のアミノ基の保護基としては、例えば、Z、Boc、ターシャリーベンチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、Cl-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、フタロイル、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィノチオイル、Fmocなどが用いられる。

カルボキシル基は、例えば、アルキルエステル化（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ターシャリーブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2-アダマンチルなどの直鎖状、分枝状もしくは環状アルキルエステル化）、アラルキルエステル化（例えば、ベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-クロロベンジルエステル、ベンズヒドリルエステル化）、フェナシルエステル化、ベンジルオキシカルボニルヒドラジド化、ターシャリーブトキシカルボニルヒドラジド化、トリチルヒドラジド化などによって保護することができる。

セリンの水酸基は、例えば、エステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては、例えば、アセチル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などの炭酸から誘導される基などが用いられる。また、エーテル化に適する基としては、例えば、ベンジル基、テトラヒドロピラニル基、t-ブチル基などである。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、Bzl、Cl<sub>2</sub>-Bzl、2-ニトロベンジル、Br-Z、ターシャリーブチルなどが用いられる。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、例えば、Tos、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル、DNP、ベンジルオキシメチル、Bum、Boc、Trt、Fmocなどが用いられる。

## 【0102】

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば、対応する酸無水物、アジド、活性エステル〔アルコール（例えば、ペンタクロロフェノール、2

、4, 5-トリクロロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシフタルイミド、HOBt) とのエステル] などが用いられる。

原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えば、対応するリン酸アミドが用いられる。

保護基の除去(脱離)方法としては、例えば、Pd-黒あるいはPd-炭素などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども用いられる。上記酸処理による脱離反応は、一般に約-20~40℃の温度で行なわれるが、酸処理においては、例えば、アニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾール、ジメチルスルフィド、1, 4-ブタンジチオール、1, 2-エタンジチオールなどのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2, 4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1, 2-エタンジチオール、1, 4-ブタンジチオールなどの存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム溶液、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。

### 【0103】

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護ならびに保護基、およびその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の基または公知の手段から適宜選択しうる。

蛋白質のアミド体を得る別の方法としては、例えば、まず、カルボキシ末端アミノ酸の $\alpha$ -カルボキシル基をアミド化して保護した後、アミノ基側にペプチド(蛋白質)鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチド鎖のN末端の $\alpha$ -アミノ基の保護基のみを除いた蛋白質とC末端のカルボキシル基の保護基のみを除去した蛋白質とを製造し、この両蛋白質を上記したような混合溶媒中で縮合させる。

縮合反応の詳細については上記と同様である。縮合により得られた保護蛋白質を精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の粗蛋白質を得ることができる。この粗蛋白質は既知の各種精製手段を駆使して精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望の蛋白質のアミド体を得ることができる。

蛋白質のエステル体を得るには、例えば、カルボキシ末端アミノ酸の $\alpha$ -カルボキシル基を所望のアルコール類と縮合しアミノ酸エステルとした後、蛋白質のアミド体と同様に、所望の蛋白質のエステル体を得ることができる。

#### 【0104】

GPR40の部分ペプチドまたはその塩は、自体公知のペプチドの合成法に従って、あるいはGPR40を適当なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成法としては、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。すなわち、GPR40を構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを縮合させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的のペプチドを製造することができる。公知の縮合方法や保護基の脱離としては、例えば、以下のa)～e)に記載された方法が挙げられる。

a) M. Bodanszky および M.A. Ondetti、ペプチド シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)

b) SchroederおよびLuebke、ザ ペプチド(The Peptide), Academic Press, New York (1965年)

c) 泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(株) (1975年)

d) 矢島治明 および柊原俊平、生化学実験講座1、蛋白質の化学IV、205、(1977年)

e) 矢島治明監修、続医薬品の開発 第14巻 ペプチド合成 広川書店

また、反応後は通常の前製法、例えば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明の部分ペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られる部分ペプチドが遊離体である場合は、公知の方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法によって遊離体に変換することができる。

## 【0105】

GPR40をコードするポリヌクレオチドとしては、上記したGPR40をコードする塩基配列（DNAまたはRNA、好ましくはDNA）を含有するものであればいかなるものであってもよい。該ポリヌクレオチドとしては、GPR40をコードするDNA、mRNA等のRNAであり、二本鎖であっても、一本鎖であってもよい。二本鎖の場合は、二本鎖DNA、二本鎖RNAまたはDNA:RNAのハイブリッドでもよい。一本鎖の場合は、センス鎖（すなわち、コード鎖）であっても、アンチセンス鎖（すなわち、非コード鎖）であってもよい。

GPR40をコードするポリヌクレオチドを用いて、例えば、公知の実験医学増刊「新PCRとその応用」15(7)、1997記載の方法またはそれに準じた方法により、GPR40のmRNAを定量することができる。

GPR40をコードするDNAとしては、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した細胞・組織由来のcDNA、上記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した細胞・組織よりtotal RNAまたはmRNA画分を調製したものをを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction（以下、RT-PCR法と略称する）によって増幅することもできる。

具体的には、GPR40をコードするDNAとしては、例えば、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8または配列番号：10で表わされる塩基配列を含有するDNA、または配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8または配列番号：10で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列からなるGPR40と実質的に同質の活性（例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など）を有するレセプター蛋白質をコードするDNAであれば何れのものでもよい。

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8または配列番号：

10で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるDNAとしては、例えば、配列番号: 2、配列番号: 4、配列番号: 6、配列番号: 8または配列番号: 10で表わされる塩基配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

#### 【0106】

ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法、例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning) 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。より好ましくは、ハイストリンジェントな条件に従って行なうことができる。

該ハイストリンジェントな条件とは、例えば、ナトリウム濃度が約19~40 mM、好ましくは約19~20 mMで、温度が約50~70℃、好ましくは約60~65℃の条件を示す。特に、ナトリウム濃度が約19 mMで温度が約65℃の場合が最も好ましい。

より具体的には、配列番号: 1で表わされるアミノ酸配列を含有するマウス GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 2で表わされる塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 3で表わされるアミノ酸配列を含有するマウス GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 4で表わされる塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 5で表わされるアミノ酸配列を含有するマウス GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 6で表わされる塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 7で表わされるアミノ酸配列を含有するカンクイザル GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 8で表わされる塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

配列番号: 9で表わされるアミノ酸配列を含有するハムスター GPR40 をコードするDNAとしては、配列番号: 10で表わされる塩基配列を含有するDNA

Aなどが用いられる。

【0107】

本発明の部分ペプチドをコードするDNAとしては、上記した本発明の部分ペプチドをコードする塩基配列を含有するものであればいかなるものであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した細胞・組織由来のcDNA、上記した細胞・組織由来のcDNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターは、バクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した細胞・組織よりmRNA画分を調製したものをを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction（以下、RT-PCR法と略称する）によって増幅することもできる。

具体的には、本発明の部分ペプチドをコードするDNAとしては、例えば、（1）配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8または配列番号：10で表わされる塩基配列を有するDNAの部分塩基配列を有するDNA、または（2）配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8または配列番号：10で表わされる塩基配列とハイストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列を有し、配列番号：1、配列番号：3、配列番号：5、配列番号：7または配列番号：9で表わされるアミノ酸配列からなるGPR40と実質的に同質の活性（例、リガンド結合活性、シグナル情報伝達作用など）を有するレセプター蛋白質をコードするDNAの部分塩基配列を有するDNAなどが用いられる。

配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8または配列番号：10で表わされる塩基配列とハイブリダイズできるDNAとしては、例えば、配列番号：2、配列番号：4、配列番号：6、配列番号：8または配列番号：10で表わされる塩基配列と約85%以上、好ましくは約90%以上、より好ましくは約95%以上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

【0108】

GPR40またはその部分ペプチド（以下、GPR40と略記する場合がある）を完全にコードするDNAのクローニングの手段としては、GPR40の部分

塩基配列を有する合成DNAプライマーを用いてPCR法によって増幅するか、または適当なベクターに組み込んだDNAをGPR40の一部あるいは全領域をコードするDNA断片もしくは合成DNAを用いて標識したもののハイブリダイゼーションによって選別することができる。ハイブリダイゼーションの方法は、例えば、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning) 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) に記載の方法などに従って行なうことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行なうことができる。

#### 【0109】

DNAの塩基配列の変換は、PCRや公知のキット、例えば、Mutant<sup>TM</sup>-super Express Km (宝酒造 (株))、Mutant<sup>TM</sup>-K (宝酒造 (株)) などを用いて、ODALA PCR法、Gapped duplex法、Kunkel法などの自体公知の方法あるいはそれらに準じる方法に従って行なうことができる。

クローン化されたGPR40をコードするDNAは目的によりそのまま、または所望により制限酵素で消化したり、リンカーを付加したりして使用することができる。該DNAはその5'末端側に翻訳開始コドンとしてのATGを有し、また3'末端側には翻訳終止コドンとしてのTAA、TGAまたはTAGを有していてもよい。これらの翻訳開始コドンや翻訳終止コドンは、適当な合成DNAアダプターを用いて付加することもできる。

GPR40の発現ベクターは、例えば、(イ) GPR40をコードするDNAから目的とするDNA断片を切り出し、(ロ) 該DNA断片を適当な発現ベクター中のプロモーターの下流に連結することにより製造することができる。

#### 【0110】

ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド (例、pBR322、pBR325、pUC12、pUC13)、枯草菌由来のプラスミド (例、pUB110、pTP5、pC194)、酵母由来プラスミド (例、pSH19、pSH15)、λファージなどのバクテリオファージ、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルスなどの動物ウイルスなどの他、pA1-11、pXT1、p

Rc/CMV、pRc/RSV、pcDNAI/Neoなどが用いられる。

本発明で用いられるプロモーターとしては、遺伝子の発現に用いる宿主に対応して適切なプロモーターであればいかなるものでもよい。例えば、動物細胞を宿主として用いる場合は、SR $\alpha$ プロモーター、SV40プロモーター、LTRプロモーター、CMVプロモーター、HSV-TKプロモーターなどが挙げられる。

これらのうち、CMVプロモーター、SR $\alpha$ プロモーターなどを用いるのが好ましい。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、trpプロモーター、lacプロモーター、recAプロモーター、 $\lambda$ PLプロモーター、lppプロモーターなどが、宿主がバチルス属菌である場合は、SPO1プロモーター、SPO2プロモーター、penPプロモーターなど、宿主が酵母である場合は、PHO5プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADHプロモーターなどが好ましい。宿主が昆虫細胞である場合は、ポリヘドリンプロモーター、P10プロモーターなどが好ましい。

#### 【0111】

発現ベクターには、以上の他に、所望によりエンハンサー、スプライシングシグナル、ポリA付加シグナル、選択マーカー、SV40複製オリジン（以下、SV40oriと略称する場合がある）などを含有しているものを用いることができる。選択マーカーとしては、例えば、ジヒドロ葉酸還元酵素（以下、dhfrと略称する場合がある）遺伝子〔メソトレキセート（MTX）耐性〕、アンピシリン耐性遺伝子（以下、Amp<sup>r</sup>と略称する場合がある）、ネオマイシン耐性遺伝子（以下、Neo<sup>r</sup>と略称する場合がある、G418耐性）等が挙げられる。特に、CHO（dhfr<sup>-</sup>）細胞を用いてdhfr遺伝子を選択マーカーとして使用する場合、目的遺伝子をチミジンを含まない培地によっても選択できる。

また、必要に応じて、宿主に合ったシグナル配列を、本発明のレセプター蛋白質のN端末側に付加する。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、PhoA・シグナル配列、OmpA・シグナル配列などが、宿主がバチルス属菌である場合は、 $\alpha$ -アミラーゼ・シグナル配列、サブチリシン・シグナル配列などが、宿主が酵母である場合は、MF $\alpha$ ・シグナル配列、SUC2・シグナル配列など、宿主



が動物細胞である場合には、インシュリン・シグナル配列、 $\alpha$ -インターフェロン・シグナル配列、抗体分子・シグナル配列などがそれぞれ利用できる。

このようにして構築されたGPR40をコードするDNAを含有するベクターを用いて、形質転換体を製造することができる。

#### 【0112】

宿主としては、例えば、エシェリヒア属菌、バチルス属菌、酵母、昆虫細胞、昆虫、動物細胞などが用いられる。

エシェリヒア属菌の具体例としては、エシェリヒア・コリ (*Escherichia coli*) K12・DH1 [プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. U S A), 60巻, 160(1968)], JM103 [ヌクイレック・アシッツ・リサーチ (Nucleic Acids Research), 9巻, 309(1981)], JA221 [ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー (Journal of Molecular Biology), 120巻, 517(1978)], HB101 [ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー, 41巻, 459(1969)], C600 [ジェネティックス (Genetics), 39巻, 440(1954)] などが用いられる。

バチルス属菌としては、例えば、バチルス・ズブチルス (*Bacillus subtilis*) MI114 [ジーン, 24巻, 255(1983)], 207-21 [ジャーナル・オブ・バイオケミストリー (Journal of Biochemistry), 95巻, 87(1984)] などが用いられる。

酵母としては、例えば、サッカロマイセス セレビスエ (*Saccharomyces cerevisiae*) AH22, AH22R-, NA87-11A, DKD-5D、20B-12、シゾサッカロマイセス ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*) NCYC1913, NCYC2036、ピキア パストリス (*Pichia pastoris*) などが用いられる。

#### 【0113】

昆虫細胞としては、例えば、ウイルスがAcNPVの場合は、夜盗蛾の幼虫由来株化細胞 (*Spodoptera frugiperda* cell; Sf細胞)、*Trichoplusia ni*の中腸由来のMG1細胞、*Trichoplusia ni*の卵由来のHigh Five<sup>TM</sup>細胞、Mamestr

a brassicae由来の細胞または*Estigmena acrea*由来の細胞などが用いられる。ウイルスがBmNPVの場合は、蚕由来株化細胞 (*Bombyx mori* N; BmN細胞) などが用いられる。該Sf細胞としては、例えば、Sf9細胞 (ATCC CRL1711)、Sf21細胞 (以上、Vaughn, J.L.ら、イン・ヴィボ (In Vivo), 13, 213-217, (1977)) などが用いられる。

昆虫としては、例えば、カイコの幼虫などが用いられる〔前田ら、ネイチャー (Nature), 315巻, 592 (1985)〕。

動物細胞としては、例えば、サル細胞COS-7, Vero, チャイニーズハムスター細胞CHO (以下、CHO細胞と略記)、dhfr遺伝子欠損チャイニーズハムスター細胞CHO (以下、CHO (dhfr-) 細胞と略記)、マウスL細胞、マウスAtT-20、マウスミエローマ細胞、ラットGH3、ヒトFL細胞などが用いられる。

#### 【0114】

エシェリヒア属菌を形質転換するには、例えば、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 69巻, 2110 (1972) やジーン (Gene), 17巻, 107 (1982) などに記載の方法に従って行なうことができる。

バチルス属菌を形質転換するには、例えば、モレキュラー・アンド・ジェネラル・ジェネティックス (Molecular & General Genetics), 168巻, 111 (1979) などに記載の方法に従って行なうことができる。

酵母を形質転換するには、例えば、メツソズ・イン・エンザイモロジー (Methods in Enzymology), 194巻, 182-187 (1991)、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 75巻, 1929 (1978) などに記載の方法に従って行なうことができる。

昆虫細胞または昆虫を形質転換するには、例えば、バイオテクノロジー (Bio/Technology), 6, 47-55 (1988) などに記載の方法に従って行なうことができる。

動物細胞を形質転換するには、例えば、細胞工学別冊8新細胞工学実験プロトコル、263-267(1995)(秀潤社発行)、ヴィロロジー(Virology)、52巻、456(1973)に記載の方法に従って行なうことができる。

このようにして、GPR40をコードするDNAを含有する発現ベクターで形質転換された形質転換体を得られる。

宿主がエシェリヒア属菌、バチルス属菌である形質転換体を培養する際、培養に使用される培地としては液体培地が適当であり、その中には該形質転換体の生育に必要な炭素源、窒素源、無機物その他が含有せしめられる。炭素源としては、例えば、グルコース、デキストリン、可溶性澱粉、ショ糖など、窒素源としては、例えば、アンモニウム塩類、硝酸塩類、コーンスチープ・リカー、ペプトン、カゼイン、肉エキス、大豆粕、バレイショ抽出液などの無機または有機物質、無機物としては、例えば、塩化カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化マグネシウムなどが挙げられる。また、酵母エキス、ビタミン類、生長促進因子などを添加してもよい。培地のpHは約5~8が望ましい。

#### 【0115】

エシェリヒア属菌を培養する際の培地としては、例えば、グルコース、カザミノ酸を含むM9培地〔ミラー(Miller)、ジャーナル・オブ・エクスペリメンツ・イン・モレキュラー・ジェネティクス(Journal of Experiments in Molecular Genetics)、431-433, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1972〕が好ましい。ここに必要によりプロモーターを効率よく働かせるために、例えば、3 $\beta$ -インドリル アクリル酸のような薬剤を加えることができる。

宿主がエシェリヒア属菌の場合、培養は通常約15~43℃で約3~24時間行ない、必要により、通気や攪拌を加えることもできる。

宿主がバチルス属菌の場合、培養は通常約30~40℃で約6~24時間行ない、必要により通気や攪拌を加えることもできる。

宿主が酵母である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、バークホルダー(Burkholder)最小培地〔Bostian, K. L. ら、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエス

エー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 77巻, 4505(1980)] や0.5%カザミノ酸を含有するSD培地 [Bitter, G. A. ら、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 81巻, 5330(1984)] が挙げられる。培地のpHは約5~8に調整するのが好ましい。培養は通常約20~35℃で約24~72時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

#### 【0116】

宿主が昆虫細胞または昆虫である形質転換体を培養する際、培地としては、Grace's Insect Medium (Grace, T.C.C., ネイチャー (Nature), 195, 788(1962)) に非動化した10%ウシ血清等の添加物を適宜加えたものなどが用いられる。培地のpHは約6.2~6.4に調整するのが好ましい。培養は通常約27℃で約3~5日間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

宿主が動物細胞である形質転換体を培養する際、培地としては、例えば、約5~20%の胎児牛血清を含むMEM培地 [サイエンス (Science), 122巻, 501(1952)], DMEM培地 [ヴィロロジー (Virology), 8巻, 396(1959)], RPMI 1640培地 [ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・メディカル・アソシエーション (The Journal of the American Medical Association) 199巻, 519(1967)], 199培地 [プロシーディング・オブ・ザ・ソサイエティ・フォー・ザ・バイオロジカル・メディスン (Proceeding of the Society for the Biological Medicine), 73巻, 1(1950)] などが用いられる。pHは約6~8であるのが好ましい。培養は通常約30~40℃で約15~60時間行ない、必要に応じて通気や攪拌を加える。

以上のようにして、形質転換体の細胞内、細胞膜または細胞外にGPR40を生成せしめることができる。

#### 【0117】

上記培養物からGPR40を分離精製するには、例えば、下記の方法により行うことができる。

GPR40を培養菌体あるいは細胞から抽出するに際しては、培養後、公知の方法で菌体あるいは細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸濁し、超音波、リゾチ

ームおよび／または凍結融解などによって菌体あるいは細胞を破壊したのち、遠心分離やろ過により GPR40 の粗抽出液を得る方法などが適宜用いられる。緩衝液の中に尿素や塩酸グアニジンなどの蛋白質変性剤や、トリトン X-100 TM などの界面活性剤が含まれていてもよい。培養液中に GPR40 が分泌される場合には、培養終了後、それ自体公知の方法で菌体あるいは細胞と上清とを分離し、上清を集める。

このようにして得られた培養上清、あるいは抽出液中に含まれる GPR40 の精製は、自体公知の分離・精製法を適切に組み合わせて行なうことができる。これらの公知の分離、精製法としては、塩析や溶媒沈澱法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、および SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法などの主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの荷電の差を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的新和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法、等電点電気泳動法などの等電点の差を利用する方法などが用いられる。

#### 【0118】

かくして得られる GPR40 が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

なお、組換え体が産生する GPR40 を、精製前または精製後に適当な蛋白修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、ポリペプチドを部分的に除去することもできる。蛋白修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、アルギニルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グリコシダーゼなどが用いられる。

かくして生成する GPR40 の活性は、標識したリガンドとの結合実験および特異抗体を用いたエンザイムイムノアッセイなどにより測定することができる。

#### 【0119】

以下に、GPR40 とその生理的リガンドである脂肪酸との結合性を変化させ

る化合物（即ち、GPR40に対する他のリガンド、GPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストなど）のスクリーニング方法について詳述する。

上述のように、本発明の化合物はGPR40作動活性を有するので、GPR40（組換えまたは内因性GPR40を発現した細胞やその細胞膜画分などを含む）と、本発明の化合物をサロゲート（surrogate）リガンドとして用いた結合アッセイ系を用いることによって、試験化合物の中からGPR40リガンド、アゴニストまたはアンタゴニストを効率よくスクリーニングすることができる。

GPR40リガンドおよびアゴニストは、GPR40に結合して細胞刺激活性を示す生理的および非生理的な化合物である（以下、包括して「GPR40アゴニスト」という）。

細胞刺激活性としては、例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内 $Ca^{2+}$ 遊離、細胞内cAMP生成、細胞内cGMP生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内蛋白質のリン酸化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性など、特に細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度上昇活性、細胞内cAMP生成抑制活性が挙げられる。

GPR40アンタゴニストは、GPR40に結合するが、該細胞刺激活性を示さないか、あるいは該細胞刺激活性とは逆の作用（逆作動活性）を示す化合物である。すなわち、本明細書において「GPR40アンタゴニスト」は、いわゆるニュートラルアンタゴニストだけでなくインバースアゴニストをも包含する概念として使用される。

また、本発明のスクリーニング方法を用いることにより、脂肪酸とGPR40との結合力を増強する化合物、または脂肪酸とGPR40との結合力を減少させる化合物などもスクリーニングすることができる。

#### 【0120】

すなわち、本発明は、(i) GPR40と本発明の化合物とを接触させた場合と(ii) GPR40と本発明の化合物および試験化合物とを接触させた場合との比較を行なうことを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法を提供する。

本発明のスクリーニング方法においては、(i) と (ii) の場合における、例

えば、GPR40に対する本発明の化合物の結合量、細胞刺激活性などを測定して、比較することを特徴とする。

【0121】

より具体的には、本発明は、

a) 標識した本発明の化合物をGPR40に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をGPR40に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の該GPR40に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法、

b) 標識した本発明の化合物をGPR40を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をGPR40を含有する細胞または該細胞の膜画分に接触させた場合における、標識した本発明の化合物の該細胞または該膜画分に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法、

c) 標識した本発明の化合物を、GPR40 DNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したGPR40に接触させた場合と、標識した本発明の化合物および試験化合物をGPR40 DNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したGPR40に接触させた場合における、標識した本発明の化合物のGPR40に対する結合量を測定し、比較することを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法、

【0122】

d) 試験化合物の存在下および非存在下で、GPR40を含有する細胞におけるGPR40を介した細胞刺激活性をそれぞれ測定し、両者を比較することを特徴とするGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストのスクリーニング方法、

e) GPR40 DNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したGPR40を介する細胞刺激活性を、試験化合物の存在下および非

存在下にそれぞれ測定し、両者を比較することを特徴とする GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストのスクリーニング方法、

f) 本発明の化合物を GPR40 を含有する細胞に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物を GPR40 を含有する細胞に接触させた場合における、GPR40 を介した細胞刺激活性を測定し、比較することを特徴とする GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストのスクリーニング方法、および

g) 本発明の化合物を GPR40 DNA を含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した GPR40 に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物を GPR40 DNA を含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現した GPR40 に接触させた場合における、GPR40 を介する細胞刺激活性を測定し、比較することを特徴とする GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストのスクリーニング方法を提供する。

本発明の化合物は、天然リガンドである脂肪酸に比べて標識が容易であるため、スクリーニングに適している。

試験化合物としては、例えば、ペプチド、蛋白質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物組織抽出液などが用いられ、これら化合物は新規な化合物であってもよいし、公知の化合物であってもよい。

試験化合物は塩を形成していてもよく、試験化合物の塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、有機酸など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

また、試験化合物としては、GPR40 の活性部位の原子座標およびリガンド結合ポケットの位置に基づいて、リガンド結合ポケットに結合するように設計された化合物が好ましく用いられる。GPR40 の活性部位の原子座標およびリガ



ンド結合ポケットの位置の測定は、公知の方法あるいはそれに準じる方法を用いて行うことができる。

### 【0123】

本発明のスクリーニング方法の具体的な説明を以下にする。

まず、本発明のスクリーニング方法に用いる GPR40 としては、上記した GPR40 を含有するものであれば何れのものであってもよいが、GPR40 を含有する哺乳動物の臓器の細胞膜画分が好適である。しかし、特にヒト由来の臓器は入手が極めて困難なことから、スクリーニングに用いられるものとしては、組換え体を用いて大量発現させたヒト由来の GPR40 などが適している。

GPR40 を製造するには、上記の方法が用いられるが、GPR40 DNA を哺乳細胞や昆虫細胞で発現することにより行なうことが好ましい。目的とする蛋白質部分をコードする DNA 断片には相補 DNA が用いられるが、必ずしもこれに制約されるものではない。例えば、遺伝子断片や合成 DNA を用いてもよい。GPR40 DNA 断片を宿主動物細胞に導入し、それらを効率よく発現させるためには、該 DNA 断片を昆虫を宿主とするバキュロウイルスに属する核多角体病ウイルス (nuclear polyhedrosis virus; NPV) のポリヘドリンプロモーター、SV40 由来のプロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオネインプロモーター、ヒトヒートショックプロモーター、サイトメガロウイルスプロモーター、SR $\alpha$  プロモーターなどの下流に組み込むのが好ましい。発現したレセプター蛋白質の量と質の検査はそれ自体公知の方法で行うことができる。例えば、文献 [Nambi, P. ら、ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 267 巻, 19555~19559 頁, 1992 年] に記載の方法に従って行なうことができる。

したがって、本発明のスクリーニング方法において、GPR40 を含有するものとしては、それ自体公知の方法に従って精製した GPR40 であってもよいし、該 GPR40 を含有する細胞を用いてもよく、また該 GPR40 を含有する細胞の膜画分を用いてもよい。

### 【0124】

本発明のスクリーニング方法において、GPR40 を含有する細胞を用いる場

合、該細胞をグルタルアルデヒド、ホルマリンなどで固定化してもよい。固定化方法はそれ自体公知の方法に従って行なうことができる。

GPR40を含有する細胞としては、該GPR40を発現した宿主細胞をいうが、該宿主細胞としては、大腸菌、枯草菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞などが好ましい。

細胞膜画分としては、細胞を破碎した後、それ自体公知の方法で得られる細胞膜が多く含まれる画分のことをいう。細胞の破碎方法としては、Potter-Elvehjem型ホモジナイザーで細胞を押し潰す方法、ワーリングブレンダーやポリトロン(Kinematica社製)のよる破碎、超音波による破碎、フレンチプレスなどで加圧しながら細胞を細いノズルから噴出させることによる破碎などが挙げられる。細胞膜の分画には、分画遠心分離法や密度勾配遠心分離法などの遠心力による分画法が主として用いられる。例えば、細胞破碎液を低速(500~3000rpm)で短時間(通常、約1~10分)遠心し、上清をさらに高速(15000~30000rpm)で通常30分~2時間遠心し、得られる沈澱を膜画分とする。該膜画分中には、発現したGPR40と細胞由来のリン脂質や膜蛋白質などの膜成分が多く含まれる。

GPR40を含有する細胞や膜画分中のGPR40の量は、1細胞当たり $10^3 \sim 10^8$ 分子であるのが好ましく、 $10^5 \sim 10^7$ 分子であるのが好適である。なお、発現量が多いほど膜画分当たりのリガンド結合活性(比活性)が高くなり、高感度なスクリーニング系の構築が可能になるばかりでなく、同一ロットで大量の試料を測定できるようになる。

#### 【0125】

GPR40アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングする上記のa)~c)を実施するためには、例えば、適当なGPR40画分と、標識した本発明の化合物が必要である。

GPR40画分としては、天然型のGPR40画分か、またはそれと同等の活性を有する組換え型GPR40画分などが望ましい。ここで、同等の活性とは、同等のリガンド結合活性、シグナル情報伝達作用などを示す。

標識した本発明の化合物としては、例えば、 $[^3\text{H}]$ 、 $[^{125}\text{I}]$ 、 $[^{14}\text{C}]$ 、

[ $^{35}\text{S}$ ] などのラジオアイソトープ、蛍光物質、酵素等で標識された本発明化合物などが用いられる。

具体的には、GPR40 アゴニストまたはアンタゴニストのスクリーニングを行なうには、まず GPR40 を含有する細胞または細胞の膜画分を、スクリーニングに適したバッファーに懸濁することにより GPR40 標品を調製する。バッファーには、pH 4~10 (望ましくは pH 6~8) のリン酸バッファー、トリス塩酸バッファーなどのリガンドと GPR40 との結合を阻害しないバッファーであればいずれでもよい。また、非特異的結合を低減させる目的で、CHAPS、Tween-80<sup>TM</sup> (花王-アトラス社)、ジギトニン、デオキシコレートなどの界面活性剤をバッファーに加えることもできる。さらに、プロテアーゼによる GR40 や試験化合物 (ペプチド性化合物) の分解を抑える目的で PMSF、ロイペプチン、E-64 (ペプチド研究所製)、ペプスタチンなどのプロテアーゼ阻害剤を添加することもできる。0.01~10 ml の該レセプター蛋白質溶液に、一定量 (5000~500000 cpm) の標識したリガンドを添加し、同時に  $10^{-4}\text{M}$ ~ $10^{-10}\text{M}$  の試験化合物を共存させる。非特異的結合量 (NSB) を知るために大過剰の未標識の本発明の化合物を加えた反応チューブも用意する。反応は約 0~50℃、望ましくは約 4~37℃で、約 20分~24時間、望ましくは約 30分~3時間行う。反応後、ガラス繊維濾紙等で濾過し、適量の同バッファーで洗浄した後、ガラス繊維濾紙に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターまたは  $\gamma$ -カウンターで計測する。拮抗する物質がない場合のカウント ( $B_0$ ) から非特異的結合量 (NSB) を引いたカウント ( $B_0 - \text{NSB}$ ) を 100% とした時、特異的結合量 ( $B - \text{NSB}$ ) が、例えば、50% 以下になる試験化合物を拮抗阻害能力のある候補物質として選択することができる。

#### 【0126】

GPR40 アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングする上記の d) ~g) の方法を実施するためには、例えば、GPR40 を介する細胞刺激活性 (例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  遊離、細胞内 cAMP 生成、細胞内 cGMP 生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動

、細胞内蛋白質のリン酸化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性など、特に細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度上昇活性、細胞内cAMP生成抑制活性)を公知の方法または市販の測定用キットを用いて測定することができる。

具体的には、まず、GPR40を含有する細胞をマルチウェルプレート等に培養する。スクリーニングを行なうにあたっては前もって新鮮な培地あるいは細胞に毒性を示さない適当なバッファーに交換し、試験化合物などを添加して一定時間インキュベートした後、細胞を抽出あるいは上清液を回収して、生成した産物をそれぞれの方法に従って定量する。細胞刺激活性の指標とする物質(例えば、 $Ca^{2+}$ 、cAMPなど)の生成が、細胞が含有する分解酵素によって検定困難な場合は、該分解酵素に対する阻害剤を添加してアッセイを行なってもよい。また、cAMP生成抑制などの活性については、フォルスコリンなどで細胞の基礎的産生量を増大させておいた細胞に対する産生抑制作用として検出することができる。

細胞刺激活性を測定してスクリーニングを行なうには、適当なGPR40を発現した細胞が必要である。GPR40を発現した細胞としては、天然型のGPR40を有する細胞株、上記の組換え型GPR40を発現した細胞株などが望ましい。

#### 【0127】

スクリーニングで得られた化合物がGPR40アゴニストであるかGPR40アンタゴニストであるかの具体的な評価方法は以下の(i)または(ii)に従えばよい。

(i) 前記a)～c)のスクリーニング方法を行い、本発明の化合物とGPR40との結合性を変化させる(特に、結合を阻害する)化合物またはその塩を得た後、該化合物またはその塩が上記した細胞刺激活性を有しているか否かを測定する。該細胞刺激活性を有する化合物またはその塩はアゴニストであり、該細胞刺激活性を有しない化合物またはその塩はアンタゴニストである。

(ii) (a) 試験化合物をGPR40を含有する細胞に接触させ、上記した細胞刺激活性を測定する。細胞刺激活性を有する試験化合物はGPR40に対するア

ゴニストである。

(b) 本発明の化合物を GPR40 を含有する細胞に接触させた場合と、本発明の化合物および試験化合物を GPR40 を含有する細胞に接触させた場合における細胞刺激活性を測定し、比較する。本発明の化合物による細胞刺激活性を減少させ得る試験化合物は GPR40 に対するアンタゴニストである。

より具体的には、実施例 202 に記載の評価基準を用いることができる。

#### 【0128】

GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストのスクリーニング用キットは、本発明の化合物と、GPR40、GPR40 を含有する細胞または GPR40 を含有する細胞の膜画分を含有するものなどである。

本発明のスクリーニング用キットの例としては、次のものが挙げられる。

##### 1. スクリーニング用試薬

###### a) 測定用緩衝液および洗浄用緩衝液

Hanks' Balanced Salt Solution (ギブコ社製) に、0.05% のウシ血清アルブミン (シグマ社製) を加えたもの。

孔径  $0.45 \mu\text{m}$  のフィルターで濾過滅菌し、 $4^{\circ}\text{C}$  で保存するか、あるいは用時調製しても良い。

###### b) GPR40 標品

GPR40 を発現させた CHO 細胞を、12 穴プレートに  $5 \times 10^5$  個/穴で継代し、 $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、95% air で 2 日間培養したもの。

###### c) 標識した本発明の化合物 (以下、標識化合物という)

市販の [ $^3\text{H}$ ]、[ $^{125}\text{I}$ ]、[ $^{14}\text{C}$ ]、[ $^{35}\text{S}$ ] などで標識した本発明の化合物。水溶液の状態のものを  $4^{\circ}\text{C}$  あるいは  $-20^{\circ}\text{C}$  にて保存し、用時に測定用緩衝液にて  $1 \mu\text{M}$  に希釈する。

###### d) 本発明の化合物の標準液 (以下、非標識化合物標準液という)

本発明の化合物を 0.1% ウシ血清アルブミン (シグマ社製) を含む PBS で  $1 \text{mM}$  となるように溶解し、 $-20^{\circ}\text{C}$  で保存する。

#### 【0129】

##### 2. 測定法

a) 12穴組織培養用プレートにて培養したGPR40発現CHO細胞を、測定用緩衝液1mlで2回洗浄した後、490 $\mu$ lの測定用緩衝液を各穴に加える。

b)  $10^{-3} \sim 10^{-10}$  Mの試験化合物溶液を5 $\mu$ l加えた後、標識化合物を5 $\mu$ l加え、室温にて1時間反応させる。非特異的結合量を知るためには試験化合物の代わりに $10^{-3}$  Mの非標識化合物標準液 ( $10^{-3}$  M) を5 $\mu$ l加えておく。

c) 反応液を除去し、1mlの洗浄用緩衝液で3回洗浄する。細胞に結合した標識リガンドを0.2N NaOH-1% SDSで溶解し、4mlの液体シンチレーターA (和光純薬製) と混合する。

d) 液体シンチレーションカウンター (ベックマン社製) を用いて放射活性を測定し、Percent Maximum Binding (PMB) を次の式で求める。

$$\text{PMB} = [ (B - \text{NSB}) / (B_0 - \text{NSB}) ] \times 100$$

PMB: Percent Maximum Binding

B: 検体を加えた時の値

NSB: Non-specific Binding (非特異的結合量)

B<sub>0</sub>: 最大結合量

#### 【0130】

本発明のスクリーニング方法の特徴は、GPR40とその内因性リガンドである脂肪酸とを用いてスクリーニングされた本発明の化合物をサロゲートリガンドとして用いて、GPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストをスクリーニングすることにある。かかる合成リガンドを用いることは、リガンドへの標識が容易であり、効率良くスクリーニングを行うことができるという点で、天然物である内因性リガンドを用いたスクリーニングと比較して有利である。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物またはその塩は、GPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストである。

#### 【0131】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる

GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニスト等は塩を形成していてもよく、そのような塩としては、生理学的に許容される酸（例、無機酸など）や塩基（例、有機酸など）などとの塩が用いられ、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）との塩などが用いられる。

GPR40 アゴニストは、GPR40 に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性と同様の作用を有しているので、脂肪酸が有する生理活性に応じて安全で低毒性な医薬として有用である。

GPR40 アンタゴニストは、GPR40 に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を抑制することができるので、脂肪酸の生理活性を抑制するための安全で低毒性な医薬として有用である。

脂肪酸と GPR40 との結合力を増強する化合物は、GPR40 に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を増強することができるので、脂肪酸が有する生理活性に応じて安全で低毒性な医薬として有用である。

脂肪酸と GPR40 との結合力を減少させる化合物は、GPR40 に対するリガンドである脂肪酸が有する生理活性を減少させることができるので、脂肪酸の生理活性を抑制するための安全で低毒性な医薬として有用である。

具体的には、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる①GPR40 アゴニストまたは②脂肪酸と GPR40 との結合力を増強する化合物またはその塩は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤、膵臓機能調節剤（例、膵臓機能改善剤）、インスリン分泌促進剤、血糖低下剤、膵β細胞保護剤として有用である。糖尿病には、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病などが含まれる。

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる①GPR40に対するアンタゴニストまたは②脂肪酸とGPR40との結合力を減少させる化合物またはその塩は、例えば、肥満、高脂血症、2型糖尿病、低血糖症、高血圧、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、動脈硬化、血栓性疾患、脂肪毒性、癌などの疾患に対する予防・治療剤、膵臓機能調節剤（例、膵臓機能改善剤）、インスリン分泌抑制剤、血糖上昇剤として有用である。

#### 【0132】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストは、前記した併用薬剤と組み合わせて用いることができる。この際、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストおよび併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストと併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、例えばGPR40アゴニスト1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

#### 【0133】

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られるGPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストを上記の医薬組成物として使用する場合、前記した本発明の化合物を含有する医薬組成物と同様にして製剤化することができる。

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば、ヒトや哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して投与することができる。



GPR40アゴニストまたはGPR40アンタゴニストの投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に例えば、糖尿病患者（体重60kgとして）においては、一日につきGPR40アゴニスト約0.1～100mg、好ましくは約1.0～50mg、より好ましくは約1.0～20mgである。非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形では通常例えば、糖尿病患者（体重60kgとして）においては、一日につきGPR40アゴニスト約0.01～30mg程度、好ましくは約0.1～20mg程度、より好ましくは約0.1～10mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、体重60kg当りに換算した量を投与することができる。

#### 【0134】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- Hz : ヘルツ (Hertz)

$\text{CDCl}_3$  : 重クロロホルム

$\text{DMSO-d}_6$  : 重ジメチルスルホキシド

$^1\text{H NMR}$  : プロトン核磁気共鳴

【0135】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA	: デオキシリボ核酸
cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
A	: アデニン
T	: チミン
G	: グアニン
C	: シトシン
U	: ウラシル
RNA	: リボ核酸
mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
dTTP	: デオキシチミジン三リン酸
dGTP	: デオキシグアノシン三リン酸
dCTP	: デオキシシチジン三リン酸
ATP	: アデノシン三リン酸
EDTA	: エチレンジアミン四酢酸
SDS	: ドデシル硫酸ナトリウム

【0136】

Gly	: グリシン
Ala	: アラニン
Val	: バリン

Leu	: ロイシン
Ile	: イソロイシン
Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Cys	: システイン
Met	: メチオニン
Glu	: グルタミン酸
Asp	: アスパラギン酸
Lys	: リジン
Arg	: アルギニン
His	: ヒスチジン
Phe	: フェニルアラニン
Tyr	: チロシン
Trp	: トリプトファン
Pro	: プロリン
Asn	: アスパラギン
Gln	: グルタミン
pGlu	: ピログルタミン酸
*	: 終止コドンに対応する
Me	: メチル基
Et	: エチル基
Bu	: ブチル基
Ph	: フェニル基
TC	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

## 【0137】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos	: p-トルエンスルフォニル
CHO	: ホルミル

Bz l	: ベンジル
Cl <sub>2</sub> Bz l	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOBt	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ- 1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

**【0138】**

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

配列番号: 1

マウスGPR40のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 2

マウスGPR40をコードするcDNAの塩基配列を示す。

配列番号: 3

ラットGPR40のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 4

ラットGPR40をコードするcDNAの塩基配列を示す。

配列番号: 5

ヒトGPR40のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 6

ヒト GPR40 をコードする cDNA の塩基配列を示す。

配列番号: 7

カニクイザル GPR40 のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 8

カニクイザル GPR40 をコードする cDNA の塩基配列を示す。

配列番号: 9

ハムスター GPR40 のアミノ酸配列を示す。

配列番号: 10

ハムスター GPR40 をコードする cDNA の塩基配列を示す。

配列番号: 11

以下の参考例 129 における PCR 反応で使用したセンス鎖プライマーの塩基配列を示す。

配列番号: 12

以下の参考例 129 における PCR 反応で使用したアンチセンス鎖プライマーの塩基配列を示す。

配列番号: 13

以下の参考例 130 における PCR 反応で使用したプライマー 1 の塩基配列を示す。

配列番号: 14

以下の参考例 130 における PCR 反応で使用したプライマー 2 の塩基配列を示す。

配列番号: 15

以下の参考例 131 における PCR 反応で使用したプライマー 3 の塩基配列を示す。

配列番号: 16

以下の参考例 131 における PCR 反応で使用したプライマー 4 の塩基配列を示す。

配列番号: 17

以下の参考例 132 における PCR 反応で使用したプライマーの塩基配列を示す。

す。

配列番号: 18

以下の参考例 132 における PCR 反応で使したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号: 19

以下の参考例 132 における PCR 反応で使したプローブの塩基配列を示す。

配列番号: 20

以下の参考例 132 における PCR 反応で使したプライマーの塩基配列を示す。

配列番号: 21

以下の参考例 133 における PCR 反応で使したプライマー 1 の塩基配列を示す。

配列番号: 22

以下の参考例 133 における PCR 反応で使したプライマー 2 の塩基配列を示す。

#### 【0139】

後述の参考例 130 で得られた形質転換体 *Escherichia coli* TOP10/Zero Blunt-mGPR40 は 2002 年 3 月 18 日から茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 (郵便番号 305-8566) の独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号 FERM BP-7967 として、2002 年 2 月 14 日から大阪府大阪市淀川区十三本町 2-17-85 (郵便番号 532-8686) の財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号 IFO 16762 として寄託されている。

後述の参考例 131 で得られた形質転換体 *Escherichia coli* JM109/pCR2.1-rGPR40 は 2002 年 3 月 18 日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号 FERM BP-7968 として、2002 年 2 月 14 日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号 IFO 16763 として寄託されている。

後述の参考例 132 で得られた形質転換体 *Escherichia coli* JM109/pCR2.1-monkey GPR40 は 2002 年 7 月 23 日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号 FERM BP-8125 として寄託されている。

後述の参考例 133 で得られた形質転換体 *Escherichia coli* JM109/pTA hamstar GPR40 は、形質転換体 *Escherichia coli* JM109/pTA hamster GPR40 として、2002 年 12 月 11 日から独立行政法人産業技術総合研究所 特許生物寄託センターに寄託番号 FERM BP-8258 として寄託されている。

#### 【0140】

##### 【実施例】

参考例 1 4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

氷冷した 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g、3.9 mmol)、ベンジルアルコール (0.48 mL、4.7 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.2 g、4.7 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (0.73 mL、4.7 mmol) を滴下し、混合物を氷冷下で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=17:3) で精製し、表題化合物 (0.62 g、収率 59%) を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.29-7.44 (5H, m)。

#### 【0141】

参考例 2 4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル (0.60 g、2.2 mmol) のメタノール (20 mL) 懸濁液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、混合物を 60 °C で 15 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 (3 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.38 g、収率 67%) を得た。

融点 123-124 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.04 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.28-7.44 (5H, m)。

【0142】

参考例 3 4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとフェネチルアルコールから表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

【0143】

参考例 4 4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸

4-(2-フェニルエトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル (0.65 g, 2.3 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 (2.5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.50 g、収率 81%) を得た。

融点 91-92 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.34 (5H, m)。

【0144】

参考例 5 4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

氷冷した4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチル (0.40 g, 2.1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (0.11 g, 2.7 mmol) を加えて30分攪拌した後、1-ブロモ-3-フェニルプロパン (0.53 g, 2.7 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル



で抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=18:1）で精製し、表題化合物（0.29 g、収率 46%）を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.04–2.13 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.19–7.31 (5H, m)。

#### 【0145】

参考例 6 4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点 109–110 °C（ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05–2.13 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.80 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.16–7.31 (5H, m)。

#### 【0146】

参考例 7 4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸エチル

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと 1-クロロ-4-フェニルブタンから表題化合物を得た。収率 55%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.76–1.85 (4H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.66–2.70 (2H, m), 2.88 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.92–3.96 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.79–6.82 (m, 2H), 7.08–7.11 (m, 2H), 7.18–7.20 (m, 3H), 7.26–7.30 (m, 2H)。

#### 【0147】

参考例 8 4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 61%。

融点79.5-80.0 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.90 (4H, m), 2.61-2.70 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.92-3.96 (2H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12-7.31 (m, 5H)。

【0148】

参考例9 4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸エチル

4-アミノベンゼンプロパン酸エチル (0.70 g, 3.6 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、4-フェノキシ安息香酸 (0.85 g, 4.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.76 g, 4.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール—水和物 (0.61 g, 4.0 mmol) を加えて室温で16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1) で精製し、表題化合物 (0.96 g、収率 68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.03-7.08 (4H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (2H, t,  $J=8.5$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

【0149】

参考例10 4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸

参考例4 と同様の方法を用いて、4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 76%。

融点214-215 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.52 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.45 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 10.11 (1H, s)。

【0150】

参考例11 4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

氷冷したN-メチル-4-フェニル-2-チアゾールアミン (0.30 g、1.7 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (72 mg、1.8 mmol) を加えて 30 分撹拌した後、4-[(3-ブロモプロピル)オキシ]ベンゼンプロパン酸エチル (0.57 g、1.8 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=15:1) で精製し、表題化合物 (0.58 g、収率 80%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.14 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.82-7.85 (2H, m)。

#### 【0151】

参考例 12 4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[3-[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]プロポキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 13%。融点 89-90 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.23 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.14 (3H, s), 3.73 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.69 (1H, s), 6.84 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23-7.33 (1H, m), 7.35 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

#### 【0152】

参考例 13 1-[(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

参考例 1 と同様の方法を用いて、1-インダノールと4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェノールから表題化合物を得た。収率 74%。

融点 46-46 °C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.34-2.40 (2H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 5.64 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 7.04-7.13 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.28-7.32 (3H, m)。

## 【0153】

参考例 14 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例 9 と同様の方法を用いて、3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸エチルと 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]安息香酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 89%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.10 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.86 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.38 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.82-7.87 (3H, m)。

## 【0154】

参考例 15 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゾイル]アミノ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 79%。

融点 183-184  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.08 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (4H, m), 7.55 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.80-7.87 (5H, m)。

## 【0155】

参考例 16 (E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-プロパン酸メチル

参考例 34 と同様の方法を用いて、1-[(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデンから表題化合物を得た。収率 40%。

融点 74-75 °C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.37-2.43 (2H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 2.32-3.32 (1H, m), 3.81 (3H, s), 5.74 (1H, t,  $J=4.5$  Hz), 6.34 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J=16$  Hz)。

【0156】

参考例 17 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼン酢酸メチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 69%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-2.30 (1H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.70 (3H, s), 5.75 (1H, dd,  $J=6.6$  Hz, 4.4 Hz), 6.95-6.98 (2H, m), 7.21-7.32 (5H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

。

【0157】

参考例 18 4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-ニトロベンジルプロミドから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 41%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.23-8.28 (2H, m)。

【0158】

参考例 19 4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 179-181 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.24 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

## 【0159】

参考例 20 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 121.0-121.5 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-2.26 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 3.61 (2H, s), 5.74 (1H, dd,  $J=6.7$  Hz, 4.4 Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.99-7.34 (5H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

## 【0160】

参考例 21 4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

4-フェノキシフェノール (1.0 g、5.4 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド (0.67 g、5.4 mmol)、炭酸カリウム (0.75 g、5.4 mmol) を加え、混合物を 100 °C で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (1.4 g、収率 89%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02-7.12 (9H, m), 7.36 (2H, dd,  $J=7.5$  Hz, 8.5 Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.92 (1H, s)。

## 【0161】

参考例 22 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンズアルデヒド

参考例 21 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシビフェニルと 4-フルオロベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 37%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10-7.19 (4H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.58-7.66 (4H, m), 7.87 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.94 (1H, s)。

## 【0162】

参考例 23 4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

参考例 21 と同様の方法を用いて、4-ベンジルオキシフェノールと4-フルオロベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 57%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.08 (2H, s), 7.00-7.03 (6H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 7.

83 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 9.91 (1H, s)。

【0163】

参考例 24 4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンジルアルコール

参考例 32 と同様の方法を用いて、4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 82%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (1H, s), 4.66 (2H, s), 6.98-7.01 (8H, m), 7.09 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.31-7.36 (4H, m)。

【0164】

参考例 25 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンジルアルコール

参考例 32 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 66%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (1H, s), 4.69 (2H, s), 7.03-7.08 (4H, m), 7.35-7.48 (5H, m), 7.54-7.58 (4H, m)。

【0165】

参考例 26 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンズアルデヒド

4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノール (1.0 g, 3.2 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に二酸化マンガン (4.0 g) を加え室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.80 g、収率 81%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.10 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.83-7.88 (4H, m), 10.00 (1H, s)。

【0166】

参考例 27 (E)-3-[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]プロペン酸エチル

氷冷したジエチルホスホノ酢酸エチル (0.81 g, 3.6 mmol) のテトラヒドロフ

ラン (10 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.14 g、3.4 mmol) を加えて30分間攪拌した後、4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンズアルデヒド (0.80 g、2.6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.96 g、収率 98%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.08 (3H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.80 (2H, s), 6.42 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.74 (1H, s), 7.25-7.39 (5H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【0167】

参考例 28 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸エチル

(E)-3-[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]プロパン酸エチル (0.60 g、1.6 mmol)、塩化ニッケル六水和物 (0.41 g、3.2 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.30 g、8.0 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.39 g、収率 64%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.06 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.73 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。

【0168】

参考例 29 4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸



参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 64%。

融点 109-110 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.06 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【0169】

参考例 30 4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコール

参考例 32 と同様の方法を用いて、4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒドから表題化合物を得た。収率 88%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (1H, s), 4.65 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.92-6.96 (6H, m), 7.29-7.45 (7H, m)。

【0170】

参考例 31 2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン

5-ヒドロキシインドノン (1.0 g、6.2 mmol)、ベンジルアルコール (0.65 g、5.6 mmol) およびトリブチルホスフィン (1.7 g、8.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.1 g、8.4 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 97%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 7.70 (1H, d,  $J=9.1$  Hz)。

【0171】

参考例 32 2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オール

2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オン (1.3 g、5.46 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) の混液に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.41 g、11 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) で

精製し、表題化合物 (1.16 g、収率 89%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 1.85-2.05 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.10-5.20 (1H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 7.25-7.45 (6H, m)。

【0172】

参考例 33 2-(4-プロモフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-インダノールと 4-プロモフェノールから表題化合物を得た。収率 59%。

融点 83-84 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.13 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 3.18 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 3.33 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 3.39 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 5.09-5.15 (1H, m), 6.78 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.16-7.26 (4H, m), 7.37 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)。

【0173】

参考例 34 (E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]フェニル]-2-プロペン酸メチル

2-(4-プロモフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (1.4 g、4.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.7 mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (1.0 g、12 mmol)、アクリル酸メチル (0.86 mL、9.5 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (2.0 g、7.1 mmol) および酢酸パラジウム (31 mg、0.14 mmol) を加え、100 °C で 24 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後ろ過し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.96 g、収率 69%) を得た。

融点 115-116 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.16 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 3.21 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 3.37 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.43 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.80 (3H, s), 5.17-5.23 (1H, m), 6.31 (1H, d,  $J=16$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.17-7.27 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=16$  Hz)。

【0174】

## 参考例 35 (4-メトキシフェノキシ)酢酸エチル

4-メトキシフェノール (5.0 g, 40 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (1.6 g, 40 mmol) を氷冷下に加え、混合物を 30 分間撹拌した。これにブromo酢酸エチル (7.4 g, 44 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7:1) で精製し、表題化合物 (8.0 g、収率 94%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.77 (3H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.57 (2H, s), 6.81-6.89 (4H, m)。

【0175】

## 参考例 36 (4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチル

(4-メトキシフェノキシ)酢酸エチル (2.0 g, 9.5 mmol)、エタントール (2.8 mL, 38 mmol) および塩化アルミニウム (5.1 g, 38 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を、氷冷下で 40 分間撹拌した。反応液をクロロホルムと飽和重曹水の混液に注いだ後、セライトろ過した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (1.4 g、収率 75%) を得た。

融点 123-124°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.56 (2H, s), 6.73-6.84 (4H, m)。

【0176】

## 参考例 37 [4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸エチル

(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチル (0.49 g, 2.5 mmol)、4-フェニルブチルブロミド (0.59 g, 2.8 mmol)、炭酸カリウム (0.69 g, 5.0 mmol) およびヨウ化カリウム (30 mg, 0.50 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を室温で 30 分間、さらに 50 °C で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルと飽和食塩水で分配した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4:1) で精製し、表題化合物 (0.62 g

、収率 76%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.78-1.83 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.26 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.56 (2H, s), 6.79-6.87 (4H, m), 7.18-7.21 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m)。

【0177】

参考例 38 [4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸

[4-(4-フェニルブトキシ)フェノキシ]酢酸エチル (0.59 g, 1.8 mmol)、水酸化リチウム-水和物 (0.15 g, 3.6 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL)、メタノール (1 mL) および水 (3 mL) の混合物を室温で 48 時間攪拌した。1N 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (0.48 g, 収率 89%) を得た。

融点 116-117°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78-1.82 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.81-6.88 (4H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m)。

【0178】

参考例 39 [(4-メトキシフェニル)チオ]酢酸エチル

4-メトキシチオフェノール (15 g, 0.11 mol)、トリエチルアミン (28 mL, 0.20 mol) およびテトラヒドロフラン (150 mL) の氷冷混合物にプロモ酢酸エチル (21 g, 0.13 mol) を加え、室温で一晩攪拌した。エタノール (10 mL) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルと水で分配した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、表題化合物 (22 g, 収率 92%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.51 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0179】

## 参考例 40 [(4-ヒドロキシフェニル)チオ]酢酸エチル

参考例 36 と同様の方法を用いて、[(4-メトキシフェニル)チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 91%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.51 (2H, s), 4.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0180】

## 参考例 41 [[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸エチル

参考例 37 と同様の方法を用いて、[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 88%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.76-1.84 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.93-3.97 (2H, m), 4.13 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.18-7.21 (3H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0181】

## 参考例 42 [[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、[[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]チオ]酢酸エチルから表題化合物を得た。収率 75%。

融点 73.5-74.5°C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-1.82 (4H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.93-3.97 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.16-7.21 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【0182】

## 参考例 43 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

(E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]フェニル]-2-プロパン酸メチル (0.76 g, 2.6 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (5 mL) および 10% パラジウム炭素 (50% 含水品、0.10 g) の混合物を水素雰囲気

下、室温で一晩攪拌した。反応液をろ過後、濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。水洗後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル-メタノールから再結晶し、表題化合物 (0.85 g、収率 89%) を得た。

融点 73-74 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.13 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.19 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.33 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 3.38 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.17-7.25 (4H, m)。

【0183】

参考例 44 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 138-139°C (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.13 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.19 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.33 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 3.38 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.16-7.25 (4H, m)。

【0184】

参考例 45 4-[(4-アミノフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(4-ニトロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.55 g、1.67 mmol)、塩化ビスマス(III) (0.79 g、2.5 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.51 g、13 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.13 g、収率 25%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (5H, br s), 4.90 (2H, s), 6.69 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz),

7.10 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)。

【0185】

参考例 46 4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとナフタレン-2-メタノールから表題化合物を得た。収率 83%。

融点 111-112 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.86 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.82-7.88 (4H, m)。

【0186】

参考例 47 4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 96%。

融点 173-174 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.21 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.82-7.88 (4H, m)。

【0187】

参考例 48 4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルとナフタレン-1-メタノールから表題化合物を得た。収率 84%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.62 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.68 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.44-7.60 (4H, m), 7.84-7.91 (2H, m), 8.03-8.06 (1H, m)。

【0188】

参考例 49 4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 105-106 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.44 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.42-7.58 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.01-8.05 (1H, m)。

【0189】

参考例 50 1H-インドール-2-メタノール

インドール-2-カルボン酸 (2.0 g, 12 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、テトラヒドロフラン (20mL) および N-ヒドロキシコハク酸イミド (1.5 g, 13 mmol) の混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.9 g, 15 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。0.5 M クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (20 mL)、テトラヒドロほう酸ナトリウム (1.9 g, 50 mmol) を氷冷下に加えた後、室温で 6 時間攪拌した。0.5 M クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物を得た。収率 56%。

融点 73.5-74.4 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.79 (1H, br s), 4.83 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.07-7.13 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.33 (1H, br s)。

【0190】

参考例 51 4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-ブロモベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 68%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (1H, s)。

【0191】



## 参考例 5 2 4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 43%。

融点 97-98 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.01 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (1H, s)。

## 【0192】

## 参考例 5 3 4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

3-クマラノン (0.50 g, 3.7 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液にテトラヒドロほう酸ナトリウム (0.28 g, 7.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。0.5 規定塩酸 (10 mL) を加えて室温で 10 分間攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (10 mL)、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.46 g, 2.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.98 g, 3.8 mmol) およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.91 mL, 4.7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20:1) で精製し、表題化合物を得た。収率 17%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 4.58-4.70 (2H, m), 5.85-5.88 (1H, m), 6.85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.25-7.33 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m)。

## 【0193】

## 参考例 5 4 4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 3 8 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)オ

キシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 60%。

融点 106-107 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 4.59-4.71 (2H, m), 5.86-5.89 (1H, m), 6.85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m)。

【0194】

参考例 55 4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル 4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.96 g, 2.8 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.77 g, 3.0 mmol)、酢酸カリウム (0.81 g, 8.3 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.067 g, 0.083 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下80 °Cで一晩加熱した。反応液を冷却後、反応液に3-プロモチオフェン (0.43 g, 2.6 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.067 g, 0.083 mmol)、2規定炭酸ナトリウム水溶液 (6.9 mL, 14 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下80 °Cで一晩加熱した。反応液を冷却後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=15:1) で精製し、表題化合物 (0.21 g、収率 22%) を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.89-6.94 (2H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 7.47 (1H, t,  $J=2.2$  Hz), 7.55 (1H, dt,  $J=7.5$  Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。

【0195】

参考例 56 4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(3-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。

融点 153.0-153.5 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.08 (2

H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.47 (5H, m), 7.55 (1H, dt, J=7.5 Hz, 1.5 Hz), 7.65 (1H, s)。

## 【0196】

参考例 57 4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]ベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.23 (1H, br s), 7.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.4 Hz), 8.44 (1H, br s)。

## 【0197】

参考例 58 4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 28%。

融点 112-113 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.24 (1H, br s), 7.31 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.5 Hz), 8.44-8.45 (1H, m)。

## 【0198】

参考例 59 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、2-チオフェンボロン酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 33%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3

H, s), 5.06 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.14 (3H, m), 7.28 (1H, dd, J=5.1 Hz, 1.1 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.56 (1H, dt, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。

## 【0199】

参考例 60 4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-チエニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 127-128 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J=4.5 Hz, 3.5 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.41 (4H, m), 7.57 (1H, dt, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 7.66 (1H, s)。

## 【0200】

参考例 61 4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g, 2.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.56 g, 2.2 mmol)、酢酸カリウム (0.59 g, 6.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.049 g, 0.060 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下 80 °C で 8 時間加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をトルエン—メタノール—水 (5:1:1, 35 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (0.64 g, 6.0 mmol) を加え、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.12 g, 0.10 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.13 g、収率 16%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3

H, s), 5.13 (2H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.41-7.86 (2H, m), 8.41 (1H, dt,  $J=7.6$  Hz, 1.6 Hz), 8.42-8.52 (1H, m), 8.80 (2H, d, 4.8 Hz)。

#### 【0201】

参考例 62 4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 152-153 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J=4.9$  Hz), 7.49-7.60 (2H, m), 8.40 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.83 (2H, d,  $J=4.8$  Hz)。

#### 【0202】

参考例 63 4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[[3-プロモフェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g、2.0 mmol)、2-ピリジルトリメチルスズ (0.60 g、2.4 mmol) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II) (0.10 g、0.070 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.24 g、収率 35%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.73-7.79 (2H, m), 7.93 (1H, dt,  $J=1.8$  Hz, 5.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.70 (1H, dt,  $J=4.7$  Hz, 1.4 Hz)。

#### 【0203】

参考例 64 4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 57%。

融点 160-161 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.12 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.71-7.81 (2H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.72-8.75 (1H, m)。

#### 【0204】

参考例 65 4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、2-ナフチルボロン酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 93%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.42-7.53 (4H, m), 7.68 (1H, dt,  $J=7.4$  Hz, 1.5 Hz), 7.73-7.80 (2H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, br s)。

#### 【0205】

参考例 66 4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 134-135 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.43-7.53 (4H, m), 7.68 (1H, dt,  $J=7.5$  Hz, 1.5 Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 1.8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.85-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, br s)。

#### 【0206】

参考例 67 4-[[3-(5-ピリミジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

4-[[3-(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.70 g、2.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.56 g、2.2 mmol)、酢酸カリウム (0.59 g、6.0 mmol) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、アルゴン置換した

後、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.049 g、0.060 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下 80 °Cで一晩加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をトルエン-メタノール-水 (5:1:1、35 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (0.64 g、6.0 mmol) を加え、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.12 g、0.10 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで洗浄した。続いて水層を 1 規定塩酸で中和したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.94 g、収率 14%) を得た。

融点 166-167 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.54 (3H, s), 7.65 (1H, s), 8.96 (2H, s), 9.21 (1H, s)。

#### 【0207】

参考例 68 5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オン

N,N-ジメチルアクリルアミド (6.6 g、71 mmol) のジクロロエタン (400 mL) 溶液に氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (20 g、71 mmol) のジクロロエタン (50 mL) 溶液をゆっくりと滴下した。混合物にチオフェン (6.0 g、71 mmol) のジクロロエタン (50 mL) 溶液を加え、15 時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1 から 4:1) で精製し、表題化合物 (3.8 g、収率 39%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00 (2H, t,  $J=4.7$  Hz), 3.19 (2H, t,  $J=4.7$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=5.1$  Hz)。

#### 【0208】

参考例 69 4-ヒドロキシベンゼンプロパンアミド

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (1.5 g、8.3 mmol) に25% アンモニ

ア水 (30 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、表題化合物 (0.43 g、収率 31%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.65 (1H, s), 5.25 (2H, br s), 6.76 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)。

【0209】

参考例 70 4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンアミド

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-クロロ-1-インダノンから 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパンアミドと縮合させ、表題化合物を得た。5-クロロ-1-インダノンからの収率 21%。

融点 158–159 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21 (1H, m), 2.49–2.61 (3H, m), 2.83–2.96 (3H, m), 3.11 (1H, m), 5.36 (2H, br s), 5.67 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14–7.33 (5H, m)。

【0210】

参考例 71 5-[[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン

5-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2,4-チアゾリジンジオン (0.30 g、1.3 mmol) のジメチルスルホキシド (20 mL) 溶液に 3-(クロロメチル)ビフェニル (0.26 g、1.3 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (0.11 g、2.6 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間、50 °C でさらに 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8:2) で精製し、表題化合物 (1.3 g、収率 96%) を得た。

融点 109–111 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.11 (1H, dd,  $J=9.4$  Hz, 14.1 Hz), 3.46 (1H, dd,  $J=3.9$  Hz, 14.1 Hz), 4.80 (1H, dd,  $J=3.9$  Hz, 9.4 Hz), 5.11 (2H, s), 6.95 (2H, d,



J=8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30-7.65 (9H, m), 7.99 (1H, s)。

【0211】

参考例 7 2 5-[[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン

参考例 7 1 と同様の方法を用いて、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンと 1-(クロロメチル)-3-フェノキシベンゼンから表題化合物を得た。収率 23%。

融点 101-102 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.10 (1H, dd, J=9.5 Hz, 14.2 Hz), 3.45 (1H, dd, J=3.8 Hz, 14.2 Hz), 4.50 (1H, dd, J=3.8 Hz, 9.5 Hz), 5.01 (2H, s), 6.89-7.19 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 8.25 (1H, s)。

【0212】

参考例 7 3 4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニトリル

参考例 3 2 と同様の方法を用いて、5-クロロ-1-インダノンから 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパンニトリルと縮合させ、表題化合物を得た。5-クロロ-1-インダノンからの収率 59%。

融点 97-98 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24 (1H, m), 2.49-2.63 (3H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 3.12 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.34 (3H, m)。

【0213】

参考例 7 4 4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ベンゼンプロパンアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (0.3 g, 0.95 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、メタンスルホンアミド (90 mg, 0.95 mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン (0.12 g, 0.95 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.17 mL

、0.95 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、表題化合物 (0.10 g、収率 30%) を得た。

融点 140-141 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.62 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 2.85-2.98 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.25 (3H, s), 5.68 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.19-7.34 (3H, m), 7.67 (1H, br s)。

#### 【0214】

参考例 75 N-[3-[4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]プロピル]アセトアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニトリル (0.50 g, 1.7 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (77 mg, 2.0 mmol) を加え、氷浴中で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。得られた油状物をピリジン (20 mL) に溶解した後、無水酢酸 (0.18 mL、0.95 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (0.11 g、収率 18%) を得た。

融点 111-112 °C (ジエチルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.24 (1H, m), 2.50-2.64 (3H, m), 2.90 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.28 (2H, dt,  $J=6.6$  Hz, 6.7 Hz), 5.40 (1H, br s), 5.68 (1H, t,  $J=4.6$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.19-7.34 (3H, m)。

#### 【0215】

参考例 76 N-[3-[4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]プロピル]メタンスルホンアミド

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパンニ

トリル (1.0 g、3.4 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.16 g、4.1 mmol) を加え、混合物を氷浴中で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。得られた油状物をクロロホルム (20 mL) に溶解した後、氷冷した。これにトリエチルアミン (0.47 mL、3.4 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.36 mL、3.4 mmol) を加え、混合物を氷冷下で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7:3) で精製し、表題化合物 (0.15 g、収率 11%) を得た。

融点 89-90 °C (ジエチルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.90 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.07-3.19 (3H, m), 4.29 (1H, br), 5.67 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 6.5 Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.19-7.34 (3H, m)。

#### 【0216】

参考例 77 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オン

60% 水素化ナトリウム (2.7 g、68 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (30 mL) 溶液に 1-インダノン (3.0 g、23 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を室温で 10 分間撹拌した後、ヨウ化メチル (5.7 mL、91 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.0 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (6H, s), 3.01 (2H, s), 7.35-7.44 (2H, m), 7.59 (1H, dt,  $J=1.2$  Hz, 7.6 Hz), 7.76 (1H, d,  $J=7.8$  Hz)。

#### 【0217】

参考例 78 [4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸メチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 42%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.86 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.33-7.64 (9H, m)。

## 【0218】

参考例 79 [4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 88%。

融点 132-133  $^{\circ}\text{C}$  (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.63 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.31-7.64 (9H, m)。

## 【0219】

参考例 80 2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.54 (6H, s), 4.24 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.86 (4H, m), 7.30-7.47 (5H, m), 7.53-7.64 (4H, m)。

## 【0220】

参考例 81 2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、2-[4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 114-115  $^{\circ}\text{C}$  (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (6H, s), 5.08 (2H, s), 6.92 (4H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.54-7.64 (4H, m)。

## 【0221】

参考例 82 [4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、(4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸メチルと(3-フェノキシフェニル)メタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 47 %。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (3H, s), 4.58 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.86 (4H, m), 6.90-7.18 (6H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

【0222】

参考例 83 [4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 86%。

融点 115-116 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.63 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.81-7.16 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

【0223】

参考例 84 2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 63%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.56 (6H, s), 2.20 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.13 (1H, m), 4.25 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.67 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.88 (4H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【0224】

参考例 85 2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、2-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 71 %。

融点 107-108 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (6H, s), 2.22 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.14 (1H, m), 5.70 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.94 (4H, s), 7.21-7.32 (3H, m), 7.41 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)。

【0225】

参考例 86 2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと (3-フェノキシフェニル)メタノールから表題化合物を得た。収率 78%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.54 (6H, s), 4.23, (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.97 (2H, s), 6.82 (4H, s), 6.89-7.14 (6H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

【0226】

参考例 87 2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、2-メチル-2-[4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]フェノキシ]プロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 99%。

非晶質。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (6H, s), 4.99 (2H, s), 6.85-7.15 (10H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

【0227】

参考例 88 [4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ]酢酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 52%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.67 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 6.6 Hz), 6.86-6.96 (4H, m), 7.21-7.30 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)。

## 【0228】

参考例 89 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ酢酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェノキシ酢酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。

融点 99-100 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.12 (1H, m), 4.66 (2H, s), 5.68 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.90 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)。

## 【0229】

参考例 90 3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸 (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エステル

実施例 105 と同様の方法を用いて、(3-ヒドロキシフェニル)酢酸と 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 81%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.03-2.24 (2H, m), 2.44-2.59 (2H, m), 2.83-2.96 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.61 (2H, s), 5.71-5.75 (1H, m), 6.21-6.24 (1H, m), 6.88-6.94 (3H, m), 7.18-7.31 (7H, m), 7.36-7.43 (2H, m)。

## 【0230】

参考例 91 3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン酢酸 (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エステルから表題化合物を得た。収率 61%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.25 (1H, m), 2.49-2.61 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.62 (2H, s), 5.73-5.77 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.20-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.65 (1H, br s)。

## 【0231】

参考例 92 2,3-ジヒドロ-1-(3-ヨードフェノキシ)-1H-インデン

実施例 105 と同様の方法を用いて、3-ヨードフェノールと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 37%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18-2.23 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 5.71-5.75 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.37-7.40 (2H, m)。

## 【0232】

参考例 93 3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸エチル

2,3-ジヒドロ-1-(3-ヨードフェノキシ)-1H-インデン (1.5 g、4.5 mmol)、テトラヒドロフラン (8 mL)、0.5 M 臭化 4-エトキシ-4-オキソブチル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 (13 mL、6.5 mmol) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (28 mg、0.04 mmol) の混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈後水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5:1) で精製し、表題化合物 (0.70 g、収率 48%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.94-2.04 (2H, m), 2.18-2.36 (3H, m), 2.53-2.67 (3H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 4.12 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 5.74-5.78 (1H, m), 6.79-6.87 (2H, m), 7.21-7.30 (5H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

## 【0233】

参考例 94 3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)ベンゼンブタン酸エチルから表題化合物を得た。収率 80%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.93 (2H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.39 (2H, t,  $J=7.5$  Hz)



), 2.57-2.62 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 5.74-5.78 (1H, m), 6.79-6.88 (3H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.2 Hz), 9.76 (1H, br s)。

## 【0234】

参考例 95 4-[(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリンメタノールから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 111-112 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, s), 7.93-7.97 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.35 (1H, s)。

## 【0235】

参考例 96 4-(2-トリフルオロメチル-4-クロロキノリン-5-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法で、4-[(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-5-キノリニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 175-176 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.47 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.76 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.33 (2H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.15-7.17 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.07-8.13 (1H, m), 8.29 (1H, s), 12.08 (1H, br s)。

## 【0236】

参考例 97 4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 1-ナフタレンエタノールから表題化合物を得た。収率 63%。

融点 112-114 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.57 (

2H, t, J=7.4 Hz), 3.66 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.82 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.56 (4H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.10-8.11 (1H, m)。

## 【0237】

参考例 98 4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-[2-(1-ナフタレニル)エトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 89%。

融点 111-112 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.57 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.83 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.55 (4H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.10-8.11 (1H, m), 9.85 (1H, br s)。

## 【0238】

参考例 99 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチルおよび 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (3.0 g, 17 mmol) の 28% アンモニア水溶液 (10 mL) を水冷下し、ヨウ素 (4.7 g, 18 mmol)、ヨウ化カリウム (4.6 g, 28 mmol) および水 (10 mL) の混合物を滴下した。反応混合物を 1.5 時間攪拌した後、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル=5:1 の溶出液から 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル (3.0 g、収率 59%) を得た。

融点 64-66 °C (酢酸エチル—石油エーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 5.63 (1H, s), 7.52 (2H, s)。

さらにヘキサン/酢酸エチル=5:1 の溶出液から 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチル (1.6 g、収率 22%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.84 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.50 (1H, s)。

## 【 0 2 3 9 】

参考例 1 0 0 2-(4-メトキシフェニル)-7-ヨード-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンゼンプロパン酸メチル (0.89 g, 2.1 mmol)、4-メトキシエチルベンゼン銅 (0.63 g) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液を 120  $^{\circ}\text{C}$  で一晩攪拌した。溶媒留去後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6:1) で精製し、表題化合物 (0.67 g、収率 74%) を得た。

融点 103-104  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.91 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

## 【 0 2 4 0 】

参考例 1 0 1 2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

2-(4-メトキシフェニル)-7-ヨード-5-ベンゾフランプロパン酸メチル (0.61 g、1.4 mmol)、亜鉛 (0.92 g、14 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (30 mL) および 2 規定塩化水素メタノール溶液 (3.0 mL) の混合物を一晩加熱還流した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6:1) で精製し、表題化合物 (0.11 g、収率 26%) を得た。

融点 74-75  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.68 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.04 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.10-7.13 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m)。

## 【0241】

参考例 102 2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、2-(4-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 74%。

融点 211-212 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.82 (3H, s), 7.06 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m), 7.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 12.08 (1H, br s)。

## 【0242】

参考例 103 2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチル

参考例 100 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-3-ヨードベンゼンプロパン酸メチルと3-メトキシエチルベンゼン銅から表題化合物を得た。収率 19%。

融点 74-75 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  2.68 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.04 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.10-7.13 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m)。

## 【0243】

参考例 104 2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、2-(3-メトキシフェニル)-5-ベンゾフランプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 83%。

融点 134-135 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.85 (3H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.38-7.54 (6H, m), 12.12 (1H, br s)。

## 【0244】

参考例 105 4-メトキシエチルベンゼン銅

硫酸銅・五水和物 (2.5 g, 10 mmol)、28% アンモニア水 (10 mL)、水 (100 mL) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.4 g, 20 mmol) の氷冷混合物に 4-メトキシエチルベンゼン (1.3 g, 10 mmol) のエタノール (60 mL) 溶液を加え、

混合物を 5 分間攪拌した。沈殿物をろ過後、水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥して、表題化合物 (1.8 g、収率 92%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

【 0 2 4 5 】

参考例 1 0 6 3-メトキシエチニルベンゼン銅

参考例 1 0 5 と同様の方法を用いて、3-メトキシエチニルベンゼンから表題化合物を黄色粉末として得た。収率 90%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.76 (3H, s), 6.97-7.07 (3H, m), 7.30 (1H, t,  $J=8.1$  Hz)。

【 0 2 4 6 】

参考例 1 0 7 4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 2 2 と同様の方法を用いて、3-フリルボロン酸から表題化合物を得た。収率 83%。

油状。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.71 (1H, dd,  $J=1.8$  Hz, 0.7 Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.31-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.74-7.75 (1H, m)。

【 0 2 4 7 】

参考例 1 0 8 4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(3-フリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 120-122  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.70-6.71 (1H, m), 6.92 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, s)。

【 0 2 4 8 】

参考例 109 4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.80 g、2.3 mmol)、ピロール (0.17 g、2.5 mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン (19 mg、0.092 mmol)、炭酸セシウム (1.3 g、3.9 mmol) をトルエン (25 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニバラジウム(0) (84 mg、0.092 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 °C で 18 時間加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=15:1) で精製し、表題化合物 (56 mg、収率 7%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.35 (2H, t,  $J=2.2$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09-7.15 (4H, m), 7.24-7.36 (4H, m)。

【0249】

参考例 110 4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 16%。

融点 120-122 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.08 (2H, s), 6.35 (2H, t,  $J=2.1$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=2.1$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.47 (4H, m)。

【0250】

参考例 111 4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 61 と同様の方法を用いて、2-ブロモチアゾールから表題化合物を得た。収率 38%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3

H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.91 (1H, dt, J=7.2 Hz, 1.7 Hz), 8.05 (1H, s)。

## 【 0 2 5 1 】

参考例 1 1 2 4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-チアゾリル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 126-127 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

## 【 0 2 5 2 】

参考例 1 1 3 4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 6 1 と同様の方法を用いて、ヨードピラジニンから表題化合物を得た。収率 54%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.64-8.67 (1H, m), 9.05 (1H, d, J=1.4 Hz)。

## 【 0 2 5 3 】

参考例 1 1 4 4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピラジニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。

融点 167.0-167.5 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.26 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.2 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.65

(1H, dd, J=2.4 Hz, 1.6 Hz), 9.05 (1H, d, J=1.5 Hz)。

【0254】

参考例 115 4-[(5-プロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸  
メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-プロモ-2-クロロベンジルアルコールから  
表題化合物を得た。収率 54%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.69 (3  
H, s), 5.09 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.2  
4-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz)

。

【0255】

参考例 116 4-[(5-プロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(5-プロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]  
ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 66%。

収率 81%。

融点 120.0-120.5 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.09 (2  
H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.27 (1H, m)  
, 7.38 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz)。

【0256】

参考例 117 4-[(3-プロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸  
メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-プロモ-4-クロロベンジルアルコールから  
表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.66 (3  
H, s), 5.04 (2H, s), 6.85-6.89 (2H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.35 (3H, s)

。



## 【0257】

参考例 118 4-[(3-プロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3-プロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

収率 81%。

融点 156-158 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.35 (3H, s)。

## 【0258】

参考例 119 4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 61 と同様の方法を用いて、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから表題化合物を得た。収率 41%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.97-8.01 (2H, m), 8.11 (1H, br s), 8.95 (1H, br s)。

## 【0259】

参考例 120 4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 32%。

融点 155-156 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.12 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

。

## 【0260】

参考例 121 4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フランメタノールから表題化合物を得た。収率 74%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)。

## 【0261】

参考例 122 4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。

融点 182-183 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)。

## 【0262】

参考例 123 4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(5-ブロモ-2-チエニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 2,6-ジメチルフェニルボロン酸から 4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。収率 83%。続いて、参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[5-(2,6-ジメチルフェニル)-2-チエニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 26%。

融点 120-121 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17 (6H, s), 2.65 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.20 (2H, s), 6.70 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.08-7.20 (6H, m)。

【0263】

参考例 124 4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-(2-ピリジニルオキシ)ベンゼンメタノールから 4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。収率 77%。さらに、参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 55%。

融点 146-147 (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.57 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.05 (2H, s), 6.86-6.92 (3H, m), 6.99-7.14 (4H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.40 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 8.19 (1H, d,  $J=4.3$  Hz)。

【0264】

参考例 125 4-[[4-(プロモメチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

$\alpha, \alpha'$ -ジプロモ-p-キシレン (11 g, 40 mmol)、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (1.7 g, 10 mmol)、炭酸カリウム (1.6 g, 12 mmol) をアセトン (200 mL) に溶解し、8 時間加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=18:1) で精製し、表題化合物 (0.78 g、収率 21%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.40 (4H, m)。

【0265】

## 参考例 126 3-プロモ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (1.0 g, 5.6 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (0.46 g, 6.1 mmol) を加え、さらに臭素 (0.89 g, 5.6 mmol) を反応液が発熱しないように水浴で冷却しながら滴下した。混合物を室温で 30 分間攪拌した後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (0.68 g, 収率 47%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=1.9$  Hz, 8.3 Hz), 7.30 (1H, d,  $J=1.9$  Hz)。

【0266】

## 参考例 127 4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 6-ベンゾチアゾールメタノールから表題化合物を得た。収率 66%。

融点 103-106 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.55-7.58 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.00 (1H, s)。

【0267】

## 参考例 128 4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-(6-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 88%。

融点 176-177 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.48 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.22 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.24 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.08 (1H, br s)。

## 【 0 2 6 8 】

実施例 1 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。

融点 103-104 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.38 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.87-2.96 (3H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 5.73 (1H, dd,  $J=4.9$  Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

## 【 0 2 6 9 】

実施例 2 4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 69-70 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.85 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.33 (1H, t,  $J=4.1$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14-7.24 (5H, m), 7.36-7.39 (1H, m)。

## 【 0 2 7 0 】

実施例 3 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 33%。

融点 99-100 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.30 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.06-3.14 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.67 (1H, dd,  $J=6.5, 3.6$  Hz), 6.85-6.93 (4H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.30-7.44 (6H, m)。

## 【0271】

実施例 4 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 60%。

融点 130-131 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.07 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.34-7.41 (6H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。

## 【0272】

実施例 5 4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 144-145 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.00 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.00-7.03 (4H, m), 7.08-7.15 (3H, m), 7.34 (2H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

## 【0273】

実施例 6 4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を粉末として得た。収率 11%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.50 (7H, m)。

## 【0274】

実施例 7 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-

フェニルベンジルブロミドから4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルを得た。このものを参考例4と同様の方法を用いて表題化合物に導いた。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 11%。

融点187-189 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.08 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.50-7.60 (4H, m)。

#### 【0275】

実施例 8 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 48%。

融点125-126 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.50-7.61 (3H, m), 7.65 (1H, s)。

#### 【0276】

実施例 9 4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 50%。

融点94-95 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.01 (2H, s), 6.86-6.90 (2H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.08-7.17 (5H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

#### 【0277】

実施例 10 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例4と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点103-104 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.91 (2

H, s), 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.50 (8H, m), 7.60-7.70 (1H, m)。

## 【0 2 7 8】

実施例 1 1 4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点 114-115 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.13 (2H, s), 6.86-6.92 (3H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.4 Hz)。

## 【0 2 7 9】

実施例 1 2 4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 84%。

融点 141-142 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.14 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42-7.65 (5H, m), 7.79-7.84 (4H, m)。

## 【0 2 8 0】

実施例 1 3 4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 90%。

融点 177-178 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.14 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.74-7.81 (4H, m)。

## 【0 2 8 1】



## 実施例 14 4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 43 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-(プロモメチル)ベンゾフェノンから 4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。次いで、参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 73%。

融点 84-85 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.11 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.45-7.86 (9H, m)。

## 【0282】

## 実施例 15 4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 42%。

融点 204-205 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.57 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 5.02 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.40-7.60 (5H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.96-7.93 (2H, m), 9.04 (1H, s)。

## 【0283】

## 実施例 16 4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 92%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.97-7.03 (4H, m), 7.08-7.13 (3H, m), 7.34 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)。

## 【0284】

## 実施例 17 4-[[4-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと4-(ベンジルオキシ)ベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 27%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.5$  Hz) 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.26-7.44 (7H, m)。

【 0 2 8 5 】

実施例 1 8 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 62%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.28 (1H, m), 2.51-2.68 (3H, m), 2.79-2.95 (3H, m), 3.07-3.23 (1H, m), 3.69 (3H, s), 5.73 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 4.8 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)。

【 0 2 8 6 】

実施例 1 9 4-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 63%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.75 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.62 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 2.77-2.87 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.68 (3H, s), 5.23 (1H, t,  $J=4.2$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.21 (2H, dt,  $J=2.2$  Hz, 6.8 Hz) 7.38-7.36 (1H, m)。

【 0 2 8 7 】

実施例 2 0 4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 2 2 と同様の方法を用いて、4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 92%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.43-7.53 (2H, m), 7.55-7.67 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.85-7.88 (2H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 10.10 (1H, s)。

#### 【0 2 8 8】

実施例 2 1 4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 83%。

融点 81-82 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.12 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.14 (2H, d, 8.4 Hz), 7.45-7.53 (2H, m), 7.57-7.64 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.11 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

#### 【0 2 8 9】

実施例 2 2 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.60 g, 1.7 mmol)、フェニルボロン酸 (0.25 g, 2.1 mmol)、炭酸ナトリウム (0.55 g, 5.2 mmol) をトルエン-メタノール-水 (5:1:1, 35 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (99 mg, 0.086 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下で一晩加熱還流した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.55 g、収率 92%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.3

5-7.47 (5H, m), 7.54-7.65 (4H, m)。

【0290】

実施例 23 4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 66%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.90-7.20 (9H, m), 7.20-7.36 (4H, m)。

【0291】

実施例 24 4-([1,1'-ビフェニル]-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-フェニルベンジルブロミドから表題化合物を得た。収率 52%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.78 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.33-7.40 (8H, m), 7.50-7.70 (1H, m)。

【0292】

実施例 25 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2,3-ジヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 65%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18-2.23 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.61 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.06-3.20 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.67 (1H, dd,  $J=6.5$  Hz, 3.7 Hz), 6.84-6.93 (4H, m), 7.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.26-7.44 (6H, m)。

【0293】

実施例 26 4-[(2-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-

フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 93%

。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.89 (3H, t,  $J=8.6$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.07-7.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m)。

【0294】

実施例 27 4-[(4-ベンゾイルフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.65 g, 3.6 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、4-(プロモメチル)ベンゾフェノン (1.0 g, 3.6 mmol) および炭酸カリウム (0.50 g, 3.6 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1) で精製し、表題化合物 (1.3 g, 収率 96%) を粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.46-7.60 (5H, m), 7.79-7.84 (4H, m)。

【0295】

実施例 28 4-[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 27 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと [4-(プロモメチル)フェニル] (4-クロロフェニル) ケトンから表題化合物を粉末として得た。収率 57%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.74-7.80 (4H, m)。

【0296】

実施例 29 4-[[4-(ベンゾイルアミノ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(4-アミノフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.13 g, 0.44 m

mol)、トリエチルアミン (0.50 mL) のテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液にベンゾイルクロリド (74 mg、0.53 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=18:1) で精製し、表題化合物 (0.23 g、定量的) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.56 (5H, m), 7.66 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.84-7.89 (3H, m)。

【0297】

実施例 30 4-[[4-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 77%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.08 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.34-7.41 (6H, m), 7.86 (2H, d,  $J=7.1$  Hz)。

【0298】

実施例 31 4-[(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 32 と同様の方法を用いて、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オンから 5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、4-[(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。さらに参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエン-4-オンからの収率 1

9%。

融点 87-88 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.53-2.69 (3H, m), 2.85-3.01 (4H, m), 3.15 (1H, m), 5.64 (1H, dd,  $J=2.0$  Hz, 5.8 Hz), 6.88-6.93 (3H, m), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=5.0$  Hz)。

【0299】

実施例 32 4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、6,7-ジヒドロベンゾ[b]チエン-4(5H)-オンから 4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-4-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。6,7-ジヒドロベンゾ[b]チエン-4(5H)-オンからの収率 72%。油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.15 (4H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.76 (1H, m), 2.78-2.94 (3H, m), 3.68 (3H, s), 5.33 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.91-6.95 (3H, m), 7.08-7.15 (3H, m)。

【0300】

実施例 33 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロベンゼンプロパン酸メチル

(E)-3-[4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-プロパン酸メチル (0.52 g, 1.6 mmol)、サマリウム (1.2 g, 7.9 mmol)、テトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (7 mL) の混合物による素 (0.80 g, 3.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。1 規定塩酸 (20 mL) を加えて、20 分間攪拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水洗後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製し、表題化合物を得た。収率 60%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.34-2.40 (2H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.81-2.91 (3H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 5.61 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 7.1

6-7.22 (1H, m), 7.29-7.31 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=7.4 Hz)。

【0301】

実施例 34 3,5-ジフルオロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、3,5-ジフルオロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから、表題化合物を得た。収率 75%。

融点 88-89 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.34-2.40 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81-2.92 (3H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 5.62 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.72-6.80 (2H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.29-7.36 (3H, m)。

【0302】

実施例 35 4-[[2,3-ジヒドロ-4-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと、2,3-ジヒドロ-4-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オールから 4-[[2,3-ジヒドロ-4-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-4-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルからの収率 27%。

融点 111-111.5 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.30 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.40-3.00 (3H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.74 (1H, dd, J=6.7 Hz, 4.4 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.29-7.45 (5H, m)。

【0303】

実施例 36 4-[[2,3-ジヒドロ-6-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと、



3-ジヒドロ-6-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。  
。収率 40%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-2.30 (1H, m), 2.53-2.55 (3H, m), 2.75-2.94 (3H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.01 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 5.68 (1H, dd,  $J=6.5$  Hz, 4.9 Hz), 6.91-6.96 (3H, m), 7.03 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.08-7.20 (3H, m), 7.31-7.43 (5H, m)。

【0304】

実施例 37 4-[[2,3-ジヒドロ-6-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-6-(フェニルメトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 106-107 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.25 (1H, m), 2.51-2.63 (1H, m), 2.67 (2H, t, 8.0 Hz), 2.79-2.95 (3H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 5.01 (1H, d,  $J=11.8$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J=11.8$  Hz), 5.69 (1H, t,  $J=4.8$  Hz), 6.92-6.96 (3H, m), 7.05 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.14-7.20 (3H, m), 7.20-7.43 (5H, m)。

【0305】

実施例 38 (S)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (4.1 g, 22 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、 $-30$  °C にて攪拌した。これに (R)-1-インダノール (98% ee) (3.0 g, 22 mmol)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (5.66 g, 2 mmol) およびトリブチルホスフィン (5.6 mL, 22 mmol) を加えて、 $-30$  °C にて 23 時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。減圧下濃縮して得た油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン/酢酸エチル=10:1) にて精製して、表題化合物 (4.4 g, 収率 66%) を黄色油状物として得た。

## 【0306】

実施例 39 (R)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 38 と同様の方法を用いて、(S)-1-インダノールと 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を油状物として得た。収率 70%。

## 【0307】

実施例 40 (S)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

(合成法 1)

4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (100 mg) を高速液体クロマトグラフィー (カラム: CHIRALCEL OJ (50 mmID × 500 mm, ダイセル化学工業製)、移動相: ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸 = 90:10:0.1、流速: 80 mL/min、カラム温度: 50 °C) を用いて分取して表題化合物 (36 mg) を得た。本化合物の旋光性は (+) を示した。

(合成法 2)

(S)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (4.4 g, 15 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加えて、室温にて 18.5 時間撹拌した。これに 1 規定塩酸 (25 mL) を加えて、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。減圧下濃縮して得られた結晶をヘキサンにて洗浄して、無色結晶 (4.2 g, 96% ee) を得た。これをジイソプロピルエーテル (70 mL) とヘキサン (70 mL) の混合溶媒から再結晶して、表題化合物 (2.3 g, 99.4% ee、収率 56%) を無色結晶として得た。また第二次晶として 0.67 g (収率 16%、97% ee)、さらに第三次晶として 0.16 g (収率 4%、92% ee) の表題化合物を得た。

融点 112-113 °C (第一次晶)。

$[\alpha]_D^{23} +28.9^\circ$  (c 0.997, CHCl<sub>3</sub>)。

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2938, 1694, 1510, 1232, 957, 829, 761。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.20 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.9

2 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.92 (1H, m), 3.13 (1H, m), 5.73 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 6.8 Hz), 6.94 (2H, dt  $J=2.6$  Hz, 8.4 Hz), 7.16 (2H, dt,  $J=2.6$  Hz, 8.4 Hz), 7.23 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 11.0 (1H, br s)。

## 【0308】

実施例 41 (R)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

(合成法 1)

4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (100 mg) を高速液体クロマトグラフィー (カラム: CHIRALCEL OJ (50 mmID  $\times$  500 mm、ダイセル化学工業製)、移動相: ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸=90:10:0.1、流速: 80 mL/min、カラム温度: 50  $^{\circ}$ C) を用いて分取して表題化合物 (38 mg) を得た。本化合物の旋光性は (−) を示した。

(合成法 2)

実施例 40 と同様の方法により、(R)-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率: 第一次晶 (99.0% ee) 39%、第二次晶 (97% ee) 20%、第三次晶 (92% ee) 7%。

融点 110-111  $^{\circ}$ C (第一次晶)。

$[\alpha]_D^{23}$  -28.8 $^{\circ}$  (c 0.997, CHCl<sub>3</sub>)。

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2938, 1694, 1510, 1232, 957, 829, 761。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.20 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.92 (1H, m), 3.13 (1H, m), 5.73 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 6.8 Hz), 6.94 (2H, dt  $J=2.6$  Hz, 8.4 Hz), 7.16 (2H, dt,  $J=2.6$  Hz, 8.4 Hz), 7.23 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 11.0 (1H, br s)。

## 【0309】

実施例 42 4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-4-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 54%。

融点 87-89  $^{\circ}$ C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.79-2.17 (4H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.76 (1H, m), 2.87-2.95 (3H, m), 5.33 (1H, t,  $J=4.4$  Hz), 6.91-6.96 (3H, m), 7.09 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

## 【0310】

実施例 43 4-[(6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、6-プロモ-1-インダノンから 6-プロモ-1-インダノールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。6-プロモ-1-インダノンからの収率 84%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20 (1H, m), 2.51-2.64 (3H, m), 2.79-2.94 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.68 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=1.8$  Hz, 8.0 Hz), 7.53 (1H, d,  $J=1.3$  Hz)。

## 【0311】

実施例 44 4-[(6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン  
プロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 59%。

融点 108-109 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.69 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.85 (1H, m), 2.96 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.06 (1H, m), 5.68 (1H, dd,  $J=4.9$  Hz, 6.5 Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10-7.19 (3H, m), 7.41 (1H, dd,  $J=1.9$  Hz, 8.1 Hz), 7.54 (1H, d,  $J=1.4$  Hz)。

## 【0312】

実施例 45 4-[(2,3-ジヒドロ-6-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン  
プロパン酸

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-

1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 11%。

融点 121-122 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.68 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90-3.00 (3H, m), 3.17 (1H, m), 5.78 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 6.5 Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.27-7.63 (8H, m)。

【0313】

実施例 46 4-[(2-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと2-メチル-3-ビフェニルメタノールから表題化合物を得た。収率 51%。

白色粉末状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 (3H, s), 2.61 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.44 (8H, m)。

【0314】

実施例 47 4-[(2-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。

融点 154-155 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.24-7.44 (8H, m)。

【0315】

実施例 48 4-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 3.2 と同様の方法を用いて、4-ブromo-1-インダノンから 4-ブromo-1-インダノールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベン

ゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。4-プロモ-1-インダノンからの収率 31%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (1H, m), 2.51-2.64 (3H, m), 2.88-2.97 (3H, m), 3.12 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.78 (1H, dd,  $J=4.6$  Hz, 6.8 Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09-7.16 (3H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=7.8$  Hz)。

【0316】

実施例 49 4-[(4-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 77%。

融点 112-113 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.87-2.98 (3H, m), 3.14 (1H, m), 5.78 (1H, dd,  $J=3.5$  Hz, 6.6 Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.35 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)。

【0317】

実施例 50 4-([4'-クロロ-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-クロロフェニルボロン酸から表題化合物を油状物として得た。収率 59%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.38-7.54 (7H, m), 7.61 (1H, br s)。

【0318】

実施例 51 4-([4'-クロロ-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-([4'-クロロ-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 147-148 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.09 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.39-7.53 (7H, m), 7.61 (1H, s)。

【0319】

実施例 52 4-[(2,3-ジヒドロ-4-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 95%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.90-3.01 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.77 (1H, dd,  $J=4.6$  Hz, 6.5 Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.33-7.45 (8H, m)。

【0320】

実施例 53 4-[(4-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-4-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 137-138 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.68 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91-3.01 (3H, m), 3.20 (1H, m), 5.78 (1H, dd,  $J=4.6$  Hz, 6.5 Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.33-7.47 (8H, m)。

【0321】

実施例 54 4-([4'-トリフルオロメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から表題化合物を白色粉末として得た。収率 82%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3

H, s), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 7.66-7.70 (5H, m)。

【0322】

実施例 55 4-([4'-トリフルオロメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-([4'-トリフルオロメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。

融点 144 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.91 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.11 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47-7.56 (3H, m), 7.66-7.09 (5H, m)。

【0323】

実施例 56 4-([2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、2,6-ジメチルフェニルボロン酸から表題化合物を油状物として得た。収率 88%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01 (6H, s), 2.59 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.20 (7H, m), 7.38-7.44 (2H, m)。

【0324】

実施例 57 4-([2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-([2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 136-137 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.09 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08-7.25 (7H, m), 7.35-7.50 (2H, m)。



## 【0325】

実施例 58 4-[[3-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと3-ベンジルオキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 92%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.01 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.07-7.12 (3H, m), 7.25-7.45 (6H, m)。

## 【0326】

実施例 59 4-[[3-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(フェニルメトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 73%。

融点 107-108 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.01 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.01 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.06-7.13 (3H, m), 7.26-7.45 (6H, m)。

## 【0327】

実施例 60 4-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンから 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-オンからの収率 60%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (3H, s), 1.23, (3H, s), 2.62 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.73 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 2.86 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.86 (3H, s), 5.28 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11-7.27 (6H, m)。

## 【0328】

実施例 61 4-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 46%。油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (3H, s), 1.23, (3H, s), 2.68 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.73 (1H, d,  $J=18.9$  Hz), 2.87 (1H, d,  $J=18.9$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 5.28 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.00-7.27 (6H, m)。

【0329】

実施例 62 4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-オンから 2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-オンからの収率 99%。油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.61 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 2.82-2.91 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.69 (1H, dd,  $J=4.0$  Hz, 6.5 Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14-7.16 (3H, m), 7.30 (1H, d,  $J=7.7$  Hz)。

【0330】

実施例 63 4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 31%。

融点 108-109 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.51 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 2.80-2.94 (3H, m), 3.14 (1H, m), 5.69 (1H, dd,  $J=4.1$  Hz, 6.4 Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.11-7.16 (3H, m),

7.30 (1H, d, J=7.7 Hz)。

【0331】

実施例 64 4-[(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-オンから 2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-オールを得た。これを参考例 1 と同様の方法を用いて 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと縮合させ、表題化合物を得た。2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-オンからの収率 57%。油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21-2.49 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.85-2.97 (3H, m), 3.18 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.74 (1H, dd, J=2.0 Hz, 6.5 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.13-7.23 (4H, m)。

【0332】

実施例 65 4-[[4-(4-フェノキシフェノキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロ  
パン酸メチル

参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 26%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99-7.13 (11H, m), 7.31-7.40 (4H, m)。

【0333】

実施例 66 4-[[4-(4-フェノキシフェノキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロ  
パン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-(4-フェノキシフェノキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 167-168 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.99 (2

H, s), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99-7.15 (11H, m), 7.31-7.40 (4H, m)。

【0334】

実施例 67 4-[[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒドから 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコールを油状物として得た。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒドからの収率 27%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.67 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=6.7 Hz), 6.92-7.03 (4H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz)。

【0335】

実施例 68 4-[[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 87%。

融点 137-138 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.01 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99-7.03 (4H, m), 7.12-7.20 (4H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz)。

【0336】

実施例 69 4-[[4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)ベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 13%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.05-7.14 (6H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.55-7.58 (4H, m)。

## 【0337】

実施例 70 4-[[4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 84%。  
融点 196-197 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.01 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.05-7.13 (6H, m), 7.31-7.48 (5H, m), 7.55-7.58 (4H, m)。

## 【0338】

実施例 71 4-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]ベンジルアルコールから表題化合物を白色粉末として得た。収率 24%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.88-6.97 (8H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.34-7.47 (7H, m)。

## 【0339】

実施例 72 4-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 55%。

融点 180-181 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 4.98 (2

H, s), 5.05 (2H, s), 6.89-6.97 (8H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.45 (7H, m)。

【0340】

実施例 73 4-[(2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-メトキシ-1-インダノンから 5-メトキシ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-メトキシ-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-メトキシ-1-インダノンからの収率 14%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.19-2.29 (1H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.61 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.82-2.88 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.08-3.19 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.66 (1H, dd, J=3.6 Hz, 6.5 Hz), 6.78-6.82 (2H, m), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2 Hz)。

【0341】

実施例 74 4-[(2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 67%。

融点 87-88 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18-2.28 (1H, m), 2.46-2.59 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.81-2.90 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 5.68 (1H, dd, J=3.6 Hz, 6.5 Hz), 6.74-6.82 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2 Hz)。

【0342】

実施例 75 4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-クロロ-1-インダノンから 5-クロロ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-クロロ-1-インダノールから表題化合物を白

色粉末として得た。5-クロロ-1-インダノンからの収率 33%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16-2.27 (1H, m), 2.49-2.59 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 2.83-2.90 (1H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.05-3.17 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.67 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.6 Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.19-7.33 (3H, m)。

【0343】

実施例 76 4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 80%。

融点 136-137 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17-2.28 (1H, m), 2.51-2.62 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.85-2.90 (1H, m), 2.93 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 5.67 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 6.6 Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14-7.33 (5H, m)。

【0344】

実施例 77 4-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-フルオロ-1-インダノンから 5-フルオロ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-フルオロ-1-インダノールから 4-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5-フルオロ-1-インダノンからの収率 40%。

融点 124-125 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18-2.29 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.85-2.89 (1H, m), 2.93 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 5.68 (1H, dd,  $J=4.1$  Hz, 6.5 Hz), 6.90-6.98 (4H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz),

7.33-7.37 (1H, m)。

【0345】

実施例 78 4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-メチル-1-インダノンから 5-メチル-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-メチル-1-インダノールから 4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5-メチル-1-インダノンからの収率 29%。

融点 74-75 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.68 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.80-2.91 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.04-3.13 (1H, m), 5.69 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10-7.19 (4H, m), 7.24 (1H, s)。

【0346】

実施例 79 4-[(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 32 と同様の方法を用いて、6-メトキシ-1-インダノンから 6-メトキシ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 6-メトキシ-1-インダノールから 4-[(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。6-メトキシ-1-インダノンからの収率 41%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.25 (1H, m), 2.51-2.63 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.79-2.88 (1H, m), 2.93 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.01-3.09 (1H, m), 3.7



9 (3H, s), 5.69 (1H, dd,  $J=4.8$  Hz, 6.5 Hz), 6.86-6.97 (4H, m), 7.13-7.20 (3H, m)。

【0347】

実施例 80 4-[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-プロモ-1-インダノンから 5-プロモ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-プロモ-1-インダノールから 4-[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5-プロモ-1-インダノンからの収率 29%。

融点 133-134 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.27 (1H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.83-2.89 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.06-3.18 (1H, m), 5.6 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 6.5 Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.44 (1H, s)。

【0348】

実施例 81 4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェノキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-フェノキシ-1-インダノンから 5-フェノキシ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-フェノキシ-1-インダノールから 4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェノキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。油状。さらに参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェノキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。5-フェノキシ-1-インダノンからの収率 19%。

融点 92-93 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18-2.29 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz)。

0 Hz), 2.81-2.90 (1H, m), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.05-3.18 (1H, m), 5.70 (1H, dd, J=3.9 Hz, 6.5 Hz), 6.87-6.90 (4H, m), 7.00-7.17 (5H, m), 7.29-7.38 (3H, m)。

【0349】

実施例 82 4-[(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、4-メチル-1-インダノンから 4-メチル-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-メチル-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。4-メチル-1-インダノンからの収率 4%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.28 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.48-2.57 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99-3.09 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.73 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.7 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.19 (4H, m), 7.25-7.27 (1H, m)。

【0350】

実施例 83 4-[(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 121-122 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16-2.27 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.49-2.61 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.79-2.92 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00-3.09 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J=4.1 Hz, 6.7 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11-7.19 (4H, m), 7.25-7.27 (1H, m)。

【0351】

実施例 84 4-[(2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5,6-ジメトキシ-1-インダノンから 5,6-ジメトキシ-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用い

て、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと5,6-ジメトキシ-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5,6-ジメトキシ-1-インダノンからの収率 42%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.26 (1H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 2.79-2.89 (1H, m), 2.91 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.04-3.14 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.68 (1H, dd,  $J=3.6$  Hz, 6.6 Hz), 6.81 (1H, s), 6.91-6.94 (3H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)。

【0352】

実施例 85 4-[(2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 43%。

融点 90-92 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16-2.25 (1H, m), 2.49-2.61 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.80-2.91 (1H, m), 2.93 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.04-3.15 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.69 (1H, dd,  $J=3.7$  Hz, 6.6 Hz), 6.80 (1H, s), 6.89-6.96 (3H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

【0353】

実施例 86 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-(4-メチルフェニル)-1-インダノンから5-(4-メチルフェニル)-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと5-(4-メチルフェニル)-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-(4-メチルフェニル)-1-インダノンからの収率 31%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21-2.32 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.52-2.62 (1H, m), 2.63 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.76 (1H, dd,  $J=4.1$  Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d,  $J$

=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.43-7.49 (5H, m)。

【0354】

実施例 87 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 68%。

融点 159-160 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.20-2.31 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.51-2.62 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.95-3.00 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 5.76 (1H, dd, J=4.2 Hz, 6.6 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.43-7.50 (5H, m)。

【0355】

実施例 88 4-[[5-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-(4-フルオロフェニル)-1-インダノンから 5-(4-フルオロフェニル)-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-(4-フルオロフェニル)-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-(4-フルオロフェニル)-1-インダノンからの収率 31%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.19-2.31 (1H, m), 2.52-2.62 (1H, m), 2.63 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.94-3.01 (1H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.76 (1H, dd, J=4.2 Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.16 (4H, m), 7.38-7.55 (5H, m)。

【0356】

実施例 89 4-[[5-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[5-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。

収率 86%。

融点 169-170 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20-2.31 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.68 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.95-3.01 (1H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 5.77 (1H, dd,  $J=4.2$  Hz, 6.6 Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09-7.18 (4H, m), 7.39-7.54 (5H, m)。

【0357】

実施例 90 4-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 5 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-(クロロメチル)ジベンゾ[b,d]フランから表題化合物を白色粉末として得た。収率 35%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.32-7.58 (5H, m), 7.95 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.02 (1H, s)。

【0358】

実施例 91 4-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 80%。

融点 175-176 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.18 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.32-7.58 (5H, m), 7.96 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.03 (1H, s)。

【0359】

実施例 92 4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-フェニル-1-インダノンから 5-フェニル-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-フェニル-1-インダノールから表題化合物

物を白色粉末として得た。5-フェニル-1-インダノンからの収率 50%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20-2.31 (1H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.98-3.04 (1H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.77 (1H, dd,  $J=4.2$  Hz, 6.6 Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.32-7.60 (8H, m)。

【0360】

実施例 93 4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 72%。

融点 148-149 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21-2.32 (1H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 2.69 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.95-3.01 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 5.78 (1H, dd,  $J=4.2$  Hz, 6.6 Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.32-7.60 (8H, m)。

【0361】

実施例 94 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-(4-メトキシフェニル)-1-インダノンから 5-(4-メトキシフェニル)-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-(4-メトキシフェニル)-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-(4-メトキシフェニル)-1-インダノンからの収率 38%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20-2.29 (1H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.93-3.00 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.75 (1H, dd,  $J=4.1$  Hz, 6.6 Hz), 6.94-6.99 (4H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.41-7.53 (5H, m)。

【0362】

実施例 95 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-1H-インデン-1-イル]

オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 94%。

融点 151-152 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.19-2.30 (1H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 2.68 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.96-3.00 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.70 (1H, dd,  $J=4.1$  Hz, 6.6 Hz), 6.94-7.00 (4H, m), 7.17 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.41-7.53 (5H, m)。

【0363】

実施例 96 4-[[5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 32 と同様の方法を用いて、5-(4-クロロフェニル)-1-インダノンから 5-(4-クロロフェニル)-1-インダノールを得た。油状。さらに参考例 33 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 5-(4-クロロフェニル)-1-インダノールから表題化合物を白色粉末として得た。5-(4-クロロフェニル)-1-インダノンからの収率 43%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16-2.30 (1H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.94-3.02 (1H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.76 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.38-7.52 (7H, m)。

【0364】

実施例 97 4-[[5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 165-166 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18-2.31 (1H, m), 2.51-2.63 (1H, m), 2.68 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.94-3.02 (1H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.76 (1H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.5 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.38-7.52 (7H, m)。

8 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.97-3.02 (1H, m), 3.15-3.19 (1H, m), 5.77 (1H, dd, J=4.3 Hz, 6.4 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.55 (7H, m)。

## 【0365】

実施例 98 (+)-4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (50 mg) を高速液体クロマトグラフィー (カラム: CHIRALCEL OJ (50 mmID×500 mm、ダイセル化学工業製)、移動相: ヘキサン/エタノール=4:1、流速: 70 mL/min、カラム温度: 35 °C) を用いて分取して表題化合物 (24 mg) を得た。

$[\alpha]_D^{23} +8.2^\circ$  (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>)。

## 【0366】

実施例 99 (-)-4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

4-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸 (50 mg) を高速液体クロマトグラフィー (カラム: CHIRALCEL OJ (50 mmID×500 mm、ダイセル化学工業製)、移動相: ヘキサン/エタノール=4:1、流速: 70 mL/min、カラム温度: 35 °C) を用いて分取して表題化合物 (23 mg) を得た。

$[\alpha]_D^{23} -6.2^\circ$  (c 0.53, CHCl<sub>3</sub>)。

## 【0367】

実施例 100 4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 53 と同様の方法で、3-ベンゾ[b]チオフェンカルボキサルデヒドと4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 79%。油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.67 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.69 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.3



3-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m)。

【0368】

実施例 101 4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて、4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 86%。

融点 125-126℃ (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.25 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.81-7.89 (2H, m)。

【0369】

実施例 102 4-(1H-インドール-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、1H-インドール-2-メタノールと 4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 12%。

融点 156-157 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.08-7.21 (4H, m), 7.35 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 8.33 (1H, br s)。

【0370】

実施例 103 4-(1H-インドール-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

参考例 38 と同様の方法を用いて 4-(1H-インドール-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。

融点 131-133℃ (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.21 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09-7.22 (4H, m), 7.31 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 8.33 (1H, br s)。

【0371】

実施例 104 4-[(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-

イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 38%。

融点 128-129 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.27-2.50 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.15 (1H, m), 5.74 (1H, dd,  $J=1.7$  Hz, 3.5 Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.12-7.23 (4H, m)。

### 【0372】

実施例 105 4-[(3-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル (0.91 g, 5.0 mmol)、3-クロロ-2-ベンゾチオフェンメタノール (1.0 g, 5.0 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL)、トリブチルホスフィン (1.3 g, 6.5 mmol) およびアゾジカルボニルジピペラジン (1.7 g, 6.5 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した後、ろ過した。ろ液を酢酸エチルで希釈した後、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1)で精製し、表題化合物 (1.6 g, 収率 87%) を得た。

融点 97-98 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.37-7.48 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m)。

### 【0373】

実施例 106 4-[(3-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

4-[(3-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (1.5 g, 4.0 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL)、メタノール (5 mL)、水 (2 mL) および水酸化リチウム—水和物 (0.34 g, 8.0 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.5 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3:1）で精製し、表題化合物（1.3 g、収率 94%）を得た。

融点 136-137 °C（酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.37 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 9.68 (1H, br s)。

#### 【0374】

実施例 107 4-[(3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-メチル-2-ベンゾ[b]チオフェンメタノールから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 149-150 °C（酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.43 (3H, s), 2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m)。

#### 【0375】

実施例 108 4-[(3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-[(3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 79%。

融点 155-156 °C（酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42 (3H, s), 2.65 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.26 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.41 (2H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 9.82 (1H, br s)。

#### 【0376】

実施例 109 4-(2-ベンゾフラニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル

と 2-ベンゾフランメタノールから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 93-94 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.48-7.57 (2H, m)。

【0377】

実施例 110 4-(2-ベンゾフラニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-(2-ベンゾフラニルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 79%。

融点 155-156 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 9.67 (1H, br s)。

【0378】

実施例 111 4-(ベンゾ[b]チエン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-ベンゾ[b]チオフェンメタノールから表題化合物を得た。収率 35%。

融点 154-156 °C (石油エーテルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.27-7.37 (3H, m), 7.72-7.80 (2H, m)。

【0379】

実施例 112 4-(ベンゾ[b]チエン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-(ベンゾ[b]チエン-2-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 81%。

融点 190-191 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.30 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.28-7.37 (3H, m), 7.73-7.83 (2H, m), 9.82 (1H, br s)。

## 【0380】

実施例 113 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-プロモベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-プロモ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 96%。油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J=1.8$  Hz, 8.4 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.41-7.47 (5H, m), 7.52-7.62 (3H, m), 7.71 (1H, s)。

## 【0381】

実施例 114 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-プロモベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-プロモベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 87%。

融点 83-84 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.19 (2H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=2.0$  Hz, 8.4 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.42-7.48 (5H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.70 (1H, s)。

## 【0382】

実施例 115 4-(2-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-ベンゾチアゾールメタノールから表題化合物を得た。収率 91%。

融点 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.96 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37-7.53 (2H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=8.0$  Hz)。

## 【0383】

実施例 116 4-(2-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-(2-ベンゾチアゾリルメトキシ)ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 158-159 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.48 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.56 (2H, s), 7.01 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.43-7.57 (2H, m), 8.01 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 12.01 (1H, br s)。

【0384】

実施例 117 4-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 1-メチル-2-インドールメタノールから表題化合物を得た。収率 28%。

融点 157-158 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)。

【0385】

実施例 118 4-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 21%。

融点 151-152 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.51 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.32 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.00-7.05 (3H, m), 7.14-7.19 (3H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 12.08 (1H, br s)。

【0386】

実施例 119 4-[(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル

と 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-オンから表題化合物を得た。収率 36%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43-1.55 (1H, m), 1.79-1.21 (3H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.76-3.00 (4H, m), 3.65 (3H, s), 5.28 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12-7.16 (3H, m), 7.33-7.35 (1H, m)。

【0387】

実施例 120 4-[(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-[(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 129-130 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.39-1.48 (1H, m), 1.67-2.05 (5H, m), 2.46 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.81-2.97 (2H, m), 5.46 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.07-7.16 (5H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 12.08 (1H, br s)。

【0388】

実施例 121 4-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 105 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾ[b]チオフェンメタノールから表題化合物を得た。収率 69%。

融点 76-77 °C (石油エーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.3$  Hz)。

## 【0389】

実施例 122 4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

実施例 106 と同様の方法を用いて、4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 82%。

融点 151-152 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.46 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 5.50 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.53 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 12.08 (1H, br s)。

## 【0390】

実施例 123 4-[(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 3-クロロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 86%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.30-7.39 (2H, m), 7.42-7.54 (4H, m), 7.58-7.62 (2H, m)。

## 【0391】

実施例 124 4-[(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 34%。

融点 109-110 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.31-7.53 (6H, m)



, 7.62 (1H, s), 7.58 (1H, s)。

【0392】

実施例 125 4-[(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 2-クロロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 83 %。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.27-7.50 (8H, m)。

【0393】

実施例 126 4-[(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 29%。

融点 127-128 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.28-7.50 (8H, m)。

【0394】

実施例 127 4-[(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 3-メチルフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 92 %。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42 (3H, s), 2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10-7.18 (3H

, m), 7.30-7.47 (5H, m), 7.54 (1H, dt, J=7.3 Hz, 1.7 Hz), 7.64 (1H, s)。

【 0 3 9 5 】

実施例 1 2 8 4-[(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。

融点 102-103 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.30-7.47 (5H, m), 7.54 (1H, dt, J=7.3 Hz, 1.6 Hz), 7.64 (1H, s)。

【 0 3 9 6 】

実施例 1 2 9 4-[(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 2 2 と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 3-フルオロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.36-7.55 (5H, m), 7.63 (1H, s)。

【 0 3 9 7 】

実施例 1 3 0 4-[(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。

融点 113-114 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.35-7.55 (5H, m), 7.63 (1H, m)。

## 【0398】

実施例 131 4-[(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチルと 3-メトキシフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率  
89%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3  
H, s), 3.87 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.89-6.94 (3H, m), 7.11-7.14 (3H, m),  
7.17-7.19 (1H, m), 7.33-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, dt,  $J=7.1$  Hz, 1.7 Hz),  
7.64 (1H, s)。

## 【0399】

実施例 132 4-[(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル  
)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.86 (3  
H, s), 5.10 (2H, s), 6.88-6.95 (3H, m), 7.11-7.19 (4H, m), 7.33-7.47 (3H  
, m), 7.54 (1H, dt, 7.1 Hz, 1.7 Hz), 7.64 (1H, s)。

## 【0400】

実施例 133 4-[(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモフェニル)メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチルと 3-ニトロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 74  
%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3  
H, s), 5.12 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.4  
8-7.65 (4H, m), 7.69 (1H, s), 7.91-7.94 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.46  
(1H, t,  $J=2.0$  Hz)。

## 【0401】

実施例 134 4-[(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 114-115 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.12 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.48-7.64 (4H, m), 7.69 (1H, s), 7.90-7.94 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.46 (1H, t,  $J=1.9$  Hz)。

## 【0402】

実施例 135 4-[[3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 82%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-2.30 (1H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 2.87-3.00 (3H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.66 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.78 (1H, dd,  $J=6.6$  Hz, 4.4 Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.02 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.19-7.35 (4H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)。

## 【0403】

実施例 136 4-[[3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。

収率 55%。

融点 119-121 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15-2.26 (1H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 2.65 (2H, t,  $J=8$ 。

1 Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.88-2.97 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.78 (1H, dd,  $J=6.6$  Hz, 4.3 Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.02 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.20-7.34 (4H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.3$  Hz)。

## 【0404】

実施例 137 4-[[3-((E)-2-フェニルエテニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (1.0 g、2.9 mmol)、スチレン (0.45 g、4.3 mmol)、炭酸水素ナトリウム (0.60 g、7.2 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (1.6 g、5.7 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し、アルゴン置換した後、酢酸パラジウム (19 mg、0.086 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 °C で 18 時間加熱した。反応液を冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=15:1) で精製し、表題化合物 (0.63 g、収率 59%) を白色粉末として得た。

融点 100-101 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11-7.14 (4H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m)。

## 【0405】

実施例 138 4-[[3-((E)-2-フェニルエテニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-((E)-2-フェニルエテニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 64%。

融点 155-156 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13-7.16 (4H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m)。

## 【0406】

実施例 139 4-[(4-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(5-ブロモ-2-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 89%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.30-7.57 (7H, m), 7.79 (1H, br s)。

【0407】

実施例 140 4-[(4-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(4-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 62%。

融点 115-116 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.19 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.78 (1H, br s)。

【0408】

実施例 141 4-[[3-(2-フェニルエチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[[3-((E)-2-フェニルエテニル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.35 g, 0.95 mmol) のメタノール (15 mL) およびテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に酸化白金 (0.018 g, 0.078 mmol) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。触媒をろ去後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=15:1) で精製し、表題化合物 (0.21 g、収率 58%) を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.93 (4

H, s), 3.67 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.10-7.30 (11H, m)

。

【0409】

実施例 142 4-[[3-(2-フェニルエチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-フェニルエチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 63%。

融点 105-106 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.93 (4H, s), 5.00 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.16-7.32 (11H, m)。

【0410】

実施例 143 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]-3-クロロベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 44%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.91 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.1 Hz), 7.24 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.42-7.49 (4H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m)。

【0411】

実施例 144 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-3-クロロベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 54%。

融点 77.0-77.5 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.19 (2H, s), 6.92 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.1 Hz), 7.25-7.2

6 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m)。

【0412】

実施例 145 4-[(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-[(3-プロモフェニル)メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸メチルと 2-フルオロフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率  
83%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3  
H, s), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10-7.24 (4H, m), 7.29-7.3  
6 (1H, m), 7.42-7.54 (4H, m), 7.61 (1H, s)。

【0413】

実施例 146 4-[(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼン  
プロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル  
)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 70%。

融点 112-113 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.10 (2  
H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12-7.24 (4H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.4  
2-7.54 (4H, m), 7.61 (1H, s)。

【0414】

実施例 147 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゼンプロ  
パン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-2-メチルベンゼンプロパン酸  
メチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 80%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30 (3H, s), 2.56 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.$   
5 Hz), 3.68 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.75-6.83 (2H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8.3$



Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.53-7.65 (4H, m)。

【0415】

実施例 148 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 70%。

融点 103.0-103.5 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30 (3H, s), 2.61 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 5.09 (2H, s), 6.76-6.83 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.54-7.65 (4H, m)。

【0416】

実施例 149 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-フェニルブトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2,3-ジヒドロ-5-(4-フェニルブトキシ)-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 49%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75-1.83 (4H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.46-2.71 (5H, m), 2.81-2.93 (3H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.95-3.99 (2H, m), 5.66 (1H, dd,  $J=6.5$  Hz, 3.5 Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.10-7.21 (5H, m), 7.26-7.31 (4H, m)。

【0417】

実施例 150 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-フェニルブトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(4-フェニルブトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 70%。

融点 89-90 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78-1.83 (4H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.46-2.58 (1H, m)

, 2.64-2.71 (4H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.95-3.99 (2H, m), 5.66 (1H, dd, J=6.5 Hz, 3.5 Hz), 6.75-6.79 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17-7.21 (5H, m), 7.26-7.31 (3H, m)。

## 【0418】

実施例 151 2-メチル-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-2-メチル-ベンゼンプロパン酸メチルと 3-フェノキシベンジルアルコールから表題化合物を得た。収率 76%。  
油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.88 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.68 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.70-6.77 (2H, m), 6.93-7.17 (7H, m), 7.30-7.36 (3H, m)。

## 【0419】

実施例 152 2-メチル-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、2-メチル-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 72%。

融点 82-83 °C (ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.4 Hz), 4.99 (2H, s), 6.71-6.78 (2H, m), 6.93-7.17 (7H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

## 【0420】

実施例 153 3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 91%。  
。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20-2.31 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.61 (2H, t, J=7.

9 Hz), 2.87-2.97 (3H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.68 (3H, s), 5.71 (1H, dd, J=4.9 Hz, 6.6 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.22-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.3 Hz)。

【0421】

実施例 154 3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、3-クロロ-4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 56%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20-2.31 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.86-2.99 (3H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 5.71 (1H, dd, J=5.0 Hz, 6.5 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.3 Hz)。

【0422】

実施例 155 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-2-メチルベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-2-メチルベンゼンプロパン酸メチルと 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-2.30 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.50-2.65 (3H, m), 2.75-3.00 (3H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.69 (3H, s), 5.72 (1H, dd, J=4.4 Hz, 6.6 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz)。

【0423】

実施例 156 4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-2-メチルベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]-2-メチルベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 24%。

融点 79-80 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.14-2.25 (1H, m), 2.32 (3H, m), 2.50-2.66 (3H, m), 2.8

6-2.97 (3H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J=4.5 Hz, 6.6 Hz), 6.79-6.82 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.21-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz)。

【0424】

実施例 157 4-[[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-フェニルエタノールから表題化合物を得た。収率 58%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.99 (2H, s), 6.83-6.91 (3H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.35 (6H, m)。

【0425】

実施例 158 4-[[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 63%。

融点 79-80 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.09 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.18 (2H, t, J=7.1 Hz), 5.00 (2H, s), 6.83-6.92 (3H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.35 (6H, m)。

【0426】

実施例 159 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インデン-1-オールから表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16-2.26 (1H, m), 2.46-2.64 (3H, m), 2.78-2.93 (3H, m), 3.05-3.15 (3H, m), 3.67 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 5.66 (1H, dd,  $J=6.5$  Hz, 3.6 Hz), 6.72-6.84 (2H, m), 6.95 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20-7.35 (6H, m)。

## 【0427】

実施例 160 4-[[2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエトキシ)-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 96-97  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17-2.27 (1H, m), 2.46-2.57 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.81-2.95 (3H, m), 3.05-3.15 (3H, m), 4.18 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 5.66 (1H, dd,  $J=6.5$  Hz, 3.6 Hz), 6.77-6.81 (2H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.21-7.35 (6H, m)。

## 【0428】

実施例 161 4-[[3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-フェニルプロパノールから表題化合物を得た。収率 58%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05-2.15 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.81 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 5.00 (2H, s), 6.82-6.92 (3H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.17-7.32 (6H, m)。

## 【0429】

実施例 162 4-[[3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(2-フェニルプロポキシ)ベンジル]オ

キシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 53%。

融点 97-98 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.06-2.15 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.81 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.97 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 5.00 (2H, s), 6.83-6.92 (3H, m), 6.99 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.11-7.31 (8H, m)。

【0430】

実施例 163 4-[(2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-メトキシフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 65%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.58 (1H, s)。

【0431】

実施例 164 4-[(2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 69%。

融点 128-129 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.79 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.90-7.05 (4H, m), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.29-7.50 (5H, m), 7.58 (1H, s)。

【0432】

実施例 165 4-[(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 2-メチルフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 79%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (3H, s), 2.60 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.39-7.46 (3H, m)。

## 【 0 4 3 3 】

実施例 1 6 6 4-[(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 135-136 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (3H, s), 2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23-7.31 (5H, m), 7.39-7.45 (3H, m)。

## 【 0 4 3 4 】

実施例 1 6 7 4-[(2-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-5-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 2 2 と同様の方法を用いて、4-[(3-ブロモ-4-クロロフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルとフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 40 %。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.32-7.49 (8H, m)。

## 【 0 4 3 5 】

実施例 1 6 8 4-[(2-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-5-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-5-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 20%。

融点 116-117 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.04 (2

H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.49 (8H, m)

。

#### 【0436】

実施例 169 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メトキシベンゼンプロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシ-2-メトキシベンゼンプロパン酸エチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 86%

。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.56 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.87 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.09 (2H, s), 6.48-6.54 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.30-7.49 (5H, m), 7.54-7.66 (4H, m)。

#### 【0437】

実施例 170 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メトキシベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-メトキシベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 71%。

融点 71-73 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.79 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.49-6.55 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.33-7.49 (5H, m), 7.55-7.66 (4H, m)。

#### 【0438】

実施例 171 4-[[3-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 3-[[メチル(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 85%。

油状。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.07 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.24-7.40 (7H, m), 7.85-7.88 (2H, m)。

## 【0439】

実施例 172 4-[[3-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-[[メチル(4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 107.0-107.5  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.06 (3H, s), 4.78 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.24-7.39, (7H, m), 7.88-7.84 (2H, m)。

## 【0440】

実施例 173 2-メトキシ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸エチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸エチルと 3-フェノキシベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 75%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.00 (2H, s), 6.44 (1H, dd,  $J=8.2$  Hz, 2.4 Hz), 6.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=7.8$  Hz, 1.8 Hz), 6.99-7.04 (3H, m), 7.09-7.17 (3H, m), 7.30-7.34 (3H, m)。

## 【0441】

実施例 174 2-メトキシ-4-[(3-フェノキシフェニル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、2-メトキシ-4-[(3-フェノキシフェニル)メト

キシ]ベンゼンプロパン酸エチルから表題化合物を得た。収率 65%。

融点 77.0-77.5 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.62 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.77 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.44 (1H, dd,  $J=5.9$  Hz, 2.4 Hz), 6.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.93-7.17 (7H, m), 7.31-7.36 (3H, m)。

【 0 4 4 2 】

実施例 1 7 5 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-クロロベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、2-クロロ-4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと [1,1'-ビフェニル]-3-メタノールから表題化合物を得た。収率 85%。  
油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.62 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.68 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz, 2.6 Hz), 7.02 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.33-7.49 (5H, m), 7.55-7.64 (4H, m)。

【 0 4 4 3 】

実施例 1 7 6 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-クロロベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)-2-クロロベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 46%。

融点 84.0-84.5 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.09 (2H, s), 6.80-6.86 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.36-7.46 (5H, m), 7.55-7.64 (4H, m)。

【 0 4 4 4 】

実施例 1 7 7 4-[[2'-(1-メチルエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 2 2 と同様の方法を用いて、2-(1-メチルエトキシ)フェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 85%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22-1.28 (6H, m), 2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.60 (3H, s), 4.40-4.48 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.43 (4H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.64 (1H, s)。

## 【0445】

実施例 178 4-[[2'-(1-メチルエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2'-(1-メチルエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 49%。

融点 111.0-111.5  $^{\circ}\text{C}$  (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 4.40-4.48 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.91-7.04 (4H, m), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.25-7.43 (4H, m), 7.51 (1H, dt,  $J=7.1$  Hz, 1.7 Hz), 7.64 (1H, s)。

## 【0446】

実施例 179 4-[[2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 75%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.27-7.59 (7H, m), 7.75 (1H, d,  $J=7.6$  Hz)。

## 【0447】

実施例 180 4-[[2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率

48%。

融点 143-144 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.08 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.26-7.58 (7H, m), 7.75 (1H, d,  $J=7.6$  Hz)。

【 0 4 4 8 】

実施例 1 8 1 4-[(2'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 2 2 と同様の方法を用いて、2-エチルフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 80%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.53-2.62 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.21-7.31 (5H, m), 7.37-7.42 (3H, m)。

【 0 4 4 9 】

実施例 1 8 2 4-[(2'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 51%。

融点 132.0-132.5 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.57 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.09 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.18-7.32 (5H, m), 7.37-7.45 (3H, m)。

【 0 4 5 0 】

実施例 1 8 3 4-[(2',3'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 2 2 と同様の方法を用いて、2,3-ジメチルフェニルボロン酸から表題化合物を得た。収率 93%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.90–6.92 (2H, m), 7.09–7.16 (5H, m), 7.25–7.26 (1H, m), 7.36–7.42 (3H, m)。

## 【0451】

実施例 184 4-[(2',3'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[(2',3'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 47%。

融点 146–147 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.08 (2H, s), 6.90–6.93 (2H, m), 7.09–7.16 (5H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.36–7.42 (3H, m)。

## 【0452】

実施例 185 4-[[4-[[4-フェニル-2-チアゾリル)プロピルアミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[4-フェニル-2-チアゾリル)プロピルアミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 90%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.65–1.75 (2H, m), 2.59 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.40 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.24–7.28 (1H, m), 7.34–7.40 (6H, m), 7.84–7.87 (2H, m)。

## 【0453】

実施例 186 4-[[4-[[4-フェニル-2-チアゾリル)プロピルアミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[[4-フェニル-2-チアゾリル)プロピルアミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物

を得た。収率 50%。

融点 110-111 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.65-1.77 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.40 (2H, t,  $J=9.2$  Hz), 4.79 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.24-7.37 (7H, m), 7.84-7.87 (2H, m)。

【0454】

実施例 187 4-[[4-[[4-フェニル-2-チアゾリル]チオ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[4-フェニル-2-チアゾリル]チオ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 30%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.31-7.46 (8H, m), 7.89-7.92 (2H, m)。

【0455】

実施例 188 4-[[4-[[4-フェニル-2-チアゾリル]チオ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[[4-フェニル-2-チアゾリル]チオ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 38%。

融点 156.0-156.5 °C (テトラヒドロフラン—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.38 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 4.56 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.33-7.49 (7H, m), 7.94 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.02 (1H, s)。

【0456】

実施例 189 4-[[3-(1-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

実施例 22 と同様の方法を用いて、1-ナフタレンボロン酸から表題化合物を得た。収率 93%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.95 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.13 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.43-7.54 (4H, m), 7.68 (1H, dt,  $J=7.5$  Hz, 1.5 Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz, 1.8 Hz), 7.78 (1H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, m)。

【0457】

実施例 190 4-[[3-(1-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3-(1-ナフチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 93%。

融点 134-135 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.95 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.14 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.42-7.54 (4H, m), 7.66-7.78 (3H, m), 7.84-7.93 (3H, m), 8.05 (1H, m)。

【0458】

実施例 191 4-[[2'-(1-メチルエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 61 と同様の方法を用いて、2-ヨードクメンから表題化合物を得た。収率 12%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.59 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.97-3.06 (1H, m), 3.66 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.89-6.92 (2H, m), 7.10-7.26 (5H, m), 7.35-7.42 (5H, m)。

【0459】

実施例 192 4-[[2'-(1-メチルエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[2'-(1-メチルエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 27%

融点 120-121 °C (ジエチルエーテル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.97-3.06 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11-7.26 (5H, m), 7.31-7.45 (5H, m)。

【0460】

実施例 193 4-[[4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパンチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチルと 4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]ベンゼンメタノールから表題化合物を得た。収率 86%。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42 (3H, s), 2.59 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.02 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.25-7.41 (7H, m), 7.63-7.66 (2H, m)。

【0461】

実施例 194 4-[[4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[[メチル(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)アミノ]メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 52%。

融点 113-114 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.41 (3H, s), 2.63 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.02 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.25-7.41 (7H, m), 7.63-7.66 (2H, m)。

【0462】

実施例 195 4-[[4-[(メチルフェニルアミノ)メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル



N-メチルアニリン (57 mg、0.53 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (21 mg、0.53 mmol) を加えた。反応液を 30 分間攪拌した後 4-[[4-(プロモメチル)フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.15 g、0.41 mmol) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=18:1) で精製し、表題化合物 (74 mg、収率 45%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.02 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.69–6.76 (2H, m), 6.89 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.20–7.26 (5H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)。

#### 【0463】

実施例 196 4-[[4-[(メチルフェニルアミノ)メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[4-[(メチルフェニルアミノ)メチル]フェニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 45%。

融点 122–124 °C (酢酸エチル–ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.01 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.69–6.76 (3H, m), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.18–7.26 (4H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)。

。

#### 【0464】

実施例 197 4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.80 g、2.1 mmol) のメタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を氷冷した後、水素化ホウ素ナトリウム (81 mg、2.1 mmol) を加え、混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。反応液を 0.2 規定塩酸 (11 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後減圧濃縮し、表題化合物 0.80 g (

定量的)を得た。

油状。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81 (1H, br s), 2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.77 (2H, d,  $J=4.6$  Hz), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.34-7.48 (4H, m), 7.52-7.66 (4H, m)。

#### 【0465】

実施例 198 4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。収率 88%。

融点 99-100 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.76 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.33-7.47 (4H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 7.64 (1H, s)。

#### 【0466】

実施例 199 4-[[3'-[[[(3-カルボキシ-1-オキソプロピル)アミノ]メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル

参考例 1 と同様の方法を用いて、4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルと 2,5-ピロリジンジオンから 4-[[3'-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルを得た。さらに、参考例 4 と同様の方法を用いて、4-[[3'-[(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルから表題化合物を得た。4-[[3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチルからの収率 62%。

融点 185-188 °C (酢酸エチルから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.41-2.51 (6H, m), 2.75 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 4.34 (2H,

d,  $J=5.8$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.94 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.38-7.62 (6H, m), 7.72 (1H, s), 8.41 (1H, t,  $J=5.8$  Hz), 12.06 (2H, br s)。

## 【0467】

実施例 200 3'-[[4-[2-(メトキシカルボニル)エチル]フェノキシ]メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

4-[(3'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]ベンゼンプロパン酸メチル (0.48 g, 1.3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) および水 (2 mL) 溶液にスルファミン酸 (0.15 g, 1.3 mmol) を加え、さらに亜塩素酸ナトリウム (0.17 g, 1.5 mmol) の水 (1.5 mL) 溶液を加えた。混合物を室温で 15 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、減圧濃縮し、表題化合物 0.50 g (定量的) を得た。

融点 180-185 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.42-7.54 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.32 (1H, s)。

## 【0468】

実施例 201 3'-[[4-(2-カルボキシエチル)フェノキシ]メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

参考例 4 と同様の方法を用いて、3'-[[4-[2-(メトキシカルボニル)エチル]フェノキシ]メチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸から表題化合物を得た。収率 75%。

融点 178-181 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.50 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.17 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.92-8.00 (2H, m), 8.20 (1H, s), 12.63 (2H, br s)。

## 【0469】

表 1 に実施例 1 ～ 15 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 1】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

【0470】

表 2 に実施例 16 ～ 30 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 2】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
16		24	
17		25	
18		26	
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23			

【0471】

表 3 に実施例 31 ～ 52 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 3】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
3 1		4 2	
3 2		4 3	
3 3		4 4	
3 4		4 5	
3 5		4 6	
3 6		4 7	
3 7		4 8	
3 8		4 9	
3 9		5 0	
4 0		5 1	
4 1		5 2	

【0472】

表 4 に実施例 53～70 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 4】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
53		62	
54		63	
55		64	
56		65	
57		66	
58		67	
59		68	
60		69	
61		70	

【0473】

表 5 に実施例 71 ～ 89 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 5】

化合物番号	構造式	実施例番号	構造式
71		81	
72		82	
73		83	
74		84	
75		85	
76		86	
77		87	
78		88	
79		89	
80			

【0474】

表 6 に実施例 90～103 で得られた化合物の構造式を示す。



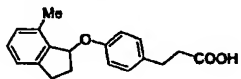
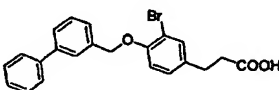
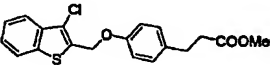
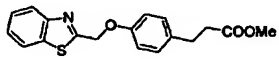
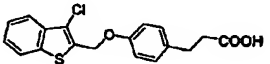
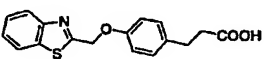
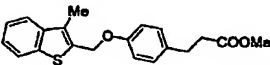
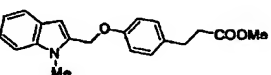
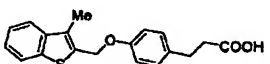
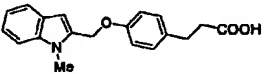
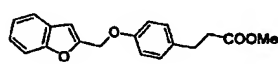
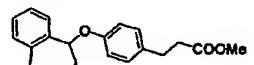
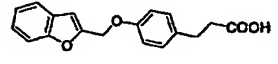
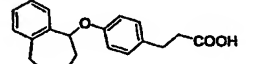
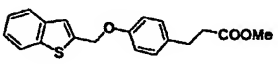
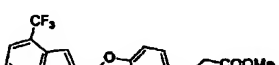
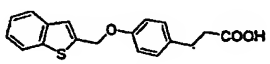
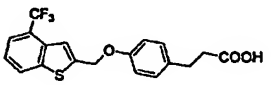
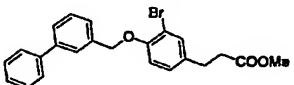
【表 6】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
90		97	
91		98	
92		99	
93		100	
94		101	
95		102	
96		103	

【0475】

表 7 に実施例 104 ~ 122 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 7】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
104		114	
105		115	
106		116	
107		117	
108		118	
109		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113			

【0476】

表 8 に実施例 123 ～ 142 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 8】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
123		133	
124		134	
125		135	
126		136	
127		137	
128		138	
129		139	
130		140	
131		141	
132		142	

【0477】

表 9 に実施例 143 ～ 162 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 9】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
143		153	
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	
151		161	
152		162	

【0478】

表10に実施例163～182で得られた化合物の構造式を示す。

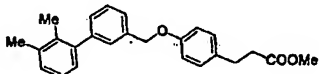
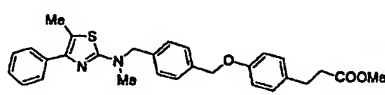
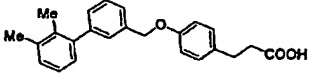
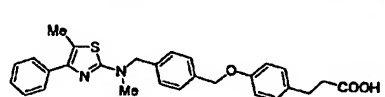
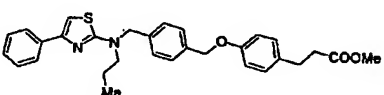
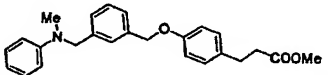
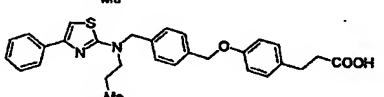
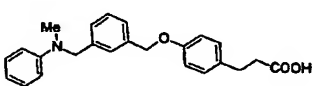
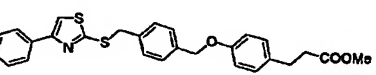
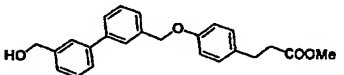
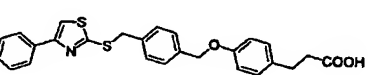
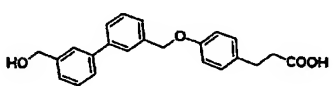
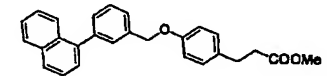
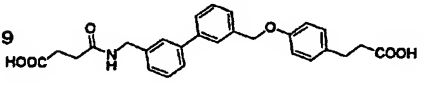
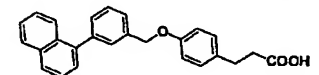
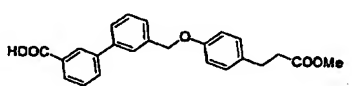
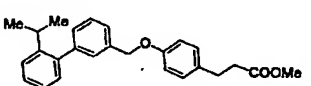
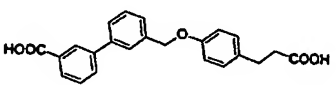
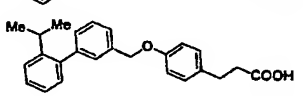
【表 10】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
163		173	
164		174	
165		175	
166		176	
167		177	
168		178	
169		179	
170		180	
171		181	
172		182	

【0479】

表 11 に実施例 183 ~ 201 で得られた化合物の構造式を示す。

【表 11】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
183		193	
184		194	
185		195	
186		196	
187		197	
188		198	
189		199	
190		200	
191		201	
192			

## 【0480】

実施例 202 GPR40 アゴニストおよび GPR40 アンタゴニストのスクリーニング方法の設定およびアゴニスト候補を選択する基準

(1) 細胞内カルシウム濃度変化を指標とした GPR40 アゴニストおよび GPR40 アンタゴニストのスクリーニング方法の設定

GPR40 アゴニストおよび GPR40 アンタゴニストの探索を行うための系を設定するために、本発明の化合物を用いて、アッセイ系を設定した。

参考例 1 で作製したヒト GPR40 発現ベクターを用いて自体公知の方法で作

製したヒトGPR40を発現させたCHO細胞株(CHO-hGPR40 No. 104)を $3 \times 10^4$ 個/ $100 \mu\text{l}$ の細胞が含まれるように希釈し、Black walled 96-well plate (Costar) に1穴あたり $100 \mu\text{l}$ ずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて一晚培養した。細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPR (Molecular Device) を用いて測定した。方法を以下に記載した。

Fluo-3AM (DOJIN)  $50 \mu\text{g}$ を $21 \mu\text{l}$  DMSO (DOJIN) に溶解し、さらに等量の20%プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、 $105 \mu\text{l}$ の牛胎児血清を添加した10.6mlのアッセイバッファー [HBSS (Invitrogen) に1M HEPES (pH 7.4) (DOJIN) を20ml添加し、プロベネシド (Sigma)  $710 \text{mg}$ を1N NaOH 5mlに溶解後さらに上記のHBSS/HEPES溶液5mlを加え混合した溶液10mlを添加し調製する。] に加え、蛍光色素溶液を調製した。細胞プレートの培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり $100 \mu\text{l}$ ずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて37℃で1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した。細胞に添加する本発明の化合物はアッセイバッファーを用いて各々の濃度に希釈し、プレートに分注した。アンタゴニスト測定用に $12 \mu\text{M}$   $\gamma$ -リノレン酸溶液 (反応時の終濃度で $3 \mu\text{M}$ ) をプレートに分注し、同時にFLIPRにセットした。以上の前処置を施した後、FLIPRにて本発明の化合物添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定しアゴニスト作用を、続いて $\gamma$ -リノレン酸を添加してアンタゴニスト作用の検討を行った。本発明の化合物はアゴニストであるために、本発明の化合物を用いた実験ではアンタゴニストの評価は成立しないが、アンタゴニスト作用のみもつ化合物を添加した場合には、後で加える $\gamma$ -リノレン酸の反応を抑制する活性が観測される。反応開始30秒後もしくは40秒後の蛍光強度値の変化を用いた用量反応曲線より、EC<sub>50</sub>値を算出した。

## (2) FLIPRアッセイの結果からアゴニスト候補を選択する基準

アゴニスト候補を選出するための被検体化合物は、予めその濃度が10mMとなるようにDMSO (Wako) で希釈し、測定時に上記のアッセイバッファー

で希釈して使用した。そして、それらの被検体化合物を用いて上記と同様の方法で、参考例1で作製したヒトGPR40発現ベクターを用いて自体公知の方法で作製したヒトGPR40を発現させたCHO細胞株(CHO-hGPR40 No. 104)、ヒトヒスタミンH1受容体発現ベクターを用いて自体公知の方法で作製したヒトヒスタミンH1受容体を発現させたCHO細胞株(CHO-H1)、およびMockのCHO細胞株に対する反応開始30秒もしくは40秒後の蛍光強度値を測定した。さらに、 $30\mu\text{M}$   $\gamma$ -リノレン酸のCHO-hGPR40に対する蛍光強度を100%としたときの相対値を算出し、その値がCHO-hGPR40に対し50もしくは100%以上であり、かつヒトヒスタミンH1受容体およびMockのCHO細胞株の両方が25%以下を満たす被検体化合物をヒトGPR40特異的アゴニスト候補とした。

## 【0481】

## 製剤例1

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0 g
- (2) 乳糖 60.0 g
- (3) コーンスターチ 35.0 g
- (4) ゼラチン 3.0 g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 g

実施例1で得られた化合物10.0 gと乳糖60.0 gおよびコーンスターチ35.0 gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30 mL(ゼラチンとして3.0 g)を用い、1 mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0 gと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得た。

## 【0482】

## 製剤例2

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0 g
- (2) 乳糖 70.0 g



- (3) コーンスターチ 50.0 g
- (4) 可溶性デンプン 7.0 g
- (5) ステアリン酸マグネシウム 3.0 g

実施例1で得られた化 0 gとステアリン酸マグネシウム3.0 gを可溶性デンプンの水溶液70 ml (可溶性デンプンとして7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0 gおよびコーンスターチ50.0 gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

#### 【0483】

実験例1 ヒト由来GPR40に対する脂肪酸の反応性の確認

CHO-K1細胞株は、特に記載が無い限り10% 牛胎児血清 (Invitrogen) を含むDMEM-F12培地 (Invitrogen) を用いて培養した。トランスフェクションを行う前日に10 cm<sup>2</sup>あたり4.5 x 10<sup>5</sup>個の細胞を播き、5% CO<sub>2</sub>濃度に調整されたCO<sub>2</sub>培養器にて37℃で15時間以上培養した。トランスフェクションはLipofectamine試薬 (Invitrogen) を用い、試薬添付の方法に準じて操作を行った。培養器に6-wellプレートを使用する場合は、以下のように行った。まず、1.5 ml容チューブを2本用意し、それぞれにOpti-MEM-I培地 (Invitrogen) を100 μl分注した。次に、片方のチューブに発現ベクターを1 μg、もう片方にLipofectamine試薬を6 μl添加後、両者を混合し、20分間室温に静置した。この溶液にOpti-MEM-I培地を800 μl加えたトランスフェクション用混合液を、あらかじめOpti-MEM-I培地を用いて洗浄したCHO-K1細胞に添加後、CO<sub>2</sub>培養器にて6時間培養した。培養後の細胞は、PBS (Invitrogen) を用いてリンスした後、0.05% トリプシン・EDTA溶液 (Invitrogen) を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地200 μlあたり5 x 10<sup>4</sup>個の細胞が含まれるように希釈し、Black walled 96-well plate (Costar) に1穴あたり200 μlずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて一晚培養した。上記トランスフェクション操作にて一過性に受容体を発現したCHO-K1細胞に各種試験サンプルを添加し、この際の細胞内カルシ

ウム濃度の変動をFLIPR (Molecular Device) を用いて測定した。FLIPRにて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、以下の前処置を施した。まず、細胞に蛍光色素Fluo-3AM (DOJIN) を添加するため、あるいはFLIPRアッセイを行う直前に細胞を洗浄するためのアッセイバッファーを作成した。HBSS (Invitrogen) 1000mlに1M HEPES (pH7.4) (DOJIN) 20mlを加えた溶液 (以下、HBSS/HEPES溶液) に、プロベネシド (Sigma) 710mgを1N NaOH 5mlに溶解後さらにHBSS/HEPES溶液5mlを加え混合した溶液10mlを添加し、この溶液をアッセイバッファーとした。次にFluo-3AM 50 $\mu$ gを21 $\mu$ l DMSO (DOJIN) に溶解し、さらに等量の20%プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、105 $\mu$ lの牛胎児血清を添加した10.6mlのアッセイバッファーに加え、蛍光色素溶液を調製した。トランスフェクション処理を施したCHO-K1細胞の培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり100 $\mu$ lずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した後、FLIPRにセットした。また、受容体発現CHO-K1細胞に添加する試験サンプルはアッセイバッファーを用いて調製し、同時にFLIPRにセットした。以上の前処置を施した後、FLIPRにて各種試験サンプル添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。その結果、ファルネシン酸 (farnesoic acid), 5.8.11-eicosatriynoic acid, 5.8.11.14-eicosatetraynoic acid, オレイン酸 (oleic acid), リノール酸 (linoleic acid), リノレン酸 (linolenic acid), アラキドン酸 (arachidonic acid), エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid, EPA), エイコサジエン酸 (eicosadienoic acid)、エイコサトリエン酸 (eicosatrienoic acid)、ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid, DHA)、ドコサトリエン酸 (docosatrienoic acid)、アドレン酸 (adrenic acid)、ラウリ

ン酸 (lauric acid) 等を  $10^{-5}\text{M}$  ~  $10^{-6}\text{M}$  加えたときに、GPR40 受容体を発現する CHO-K1 細胞が特異的に応答 (細胞内カルシウム濃度の上昇) することが分かった。コントロールの発現ベクターのみを導入した CHO-K1 細胞では、このような応答は見られなかった。すなわち、GPR40 の内因性リガンドが脂肪酸であることが明らかになった。

#### 【0484】

##### 実験例2 発現分布

###### (1) 細胞および培地

NIH-3T3 および B104 細胞は ATCC から購入した。マウス膵臓  $\beta$  細胞株 MIN6 は文献 (Jun-ichi Miyazaki et al. Endocrinology, Vol.127, No. 1, p126-132) 記載のものを使用した。それぞれの細胞は 10% FCS を含む DMEM 培地 (Invitrogen 社) でプレコンフルエントになるまで培養した。

###### (2) RNA の抽出および cDNA 合成

ヒトおよびマウスの組織における発現分布に用いた cDNA は、ヒトおよびマウスの各種組織由来の polyA+RNA (クロンテック社)  $1\mu\text{g}$  からランダムプライマーを用いて逆転写反応した。逆転写酵素 SuperScript II (GIBCO BRL 社) を使用し、添付のプロトコールにしたがって反応させ、エタノール沈殿して TE  $100\mu\text{l}$  に溶解した。

マウスの細胞由来の cDNA は、細胞を Trypsin-EDTA ではがし細胞数を測定した後、RNeasy mini KIT (QIAGEN 社) のマニュアルに従って total RNA を抽出精製した。抽出した RNA  $1\mu\text{g}$  は SuperScript II (Invitrogen 社) のマニュアルに従ってランダムを用いて first strand cDNA を合成後エタノール沈殿して TE  $10\mu\text{l}$  に溶解した。

###### (3) TaqMan を用いた定量

組織由来 cDNA (5 ng RNA 相当) および細胞株由来 cDNA (25 ng RNA 相当) に対し、増幅反応試薬 TaqMan (商標) Universal PCR Master Mix (アプライドバイオシステムズジャパン株

式会社)、GPR40検出用TaqMan (商標) Probe Kit (配列: 11~16、アプライドバイオシステムズジャパン株式会社) を用い、15  $\mu$  l の合計反応液量に調製後反応を行った。各プライマー、プローブの最終濃度はマニュアルに従った。

TaqMan (商標) PCRは、ABI PRISM (商標) 7900HT配列検出システム (アプライドバイオシステムズジャパン株式会社) で行い、使用した温度周期はTaqMan (商標) Universal PCR Master Mix (アプライドバイオシステムズジャパン株式会社) のマニュアルに従った。

増幅生成物の定量的TaqMan解析は、7900HT SDSソフトウェア (アプライドバイオシステムズジャパン株式会社) を用いて行った。コピー数の算出に用いた検量線は、増幅領域全長を含む濃度既知のcDNA断片 (ヒトGPR40) またはPlasmid DNA (マウス GPR40) を用いた10<sup>7</sup> コピー/well から10<sup>2</sup> コピー/well までの対数6点におけるC<sub>T</sub>値から作成した。

ヒト組織では、脾臓、肺、海馬、視床下部、脊髄に相対的に高い発現が認められた。マウスでは脾臓癌由来の細胞に極めて高い発現が認められた。

#### 【0485】

実験例3 マウスインスリノーマMIN6細胞における遊離脂肪酸のインスリン分泌促進作用

MIN6細胞は特に記載が無い限り15%FCS (Trace Scientific Ltd.)、55  $\mu$ M 2-メルカプトエタノール、100U/ml ペニシリン、および100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシンを含むDMEM (高グルコース、Invitrogen) を用いて培養した。96ウェルプレートに1ウェル当たり10<sup>5</sup>個のMin6細胞を播き、5%CO<sub>2</sub>濃度に調整されたCO<sub>2</sub>培養器にて37℃で3日間培養した。培地を10%FCS (Trace Scientific Ltd.)、5.5mM グルコース、100U/ml ペニシリン、および100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシンを含むRPMI1640 (グルコース不含、Invitrogen) に交換しさらに24時間培養した。培地

を吸引により除去した後、10%FCS (Trace Scientific Ltd.)、11mM グルコース、100U/mlペニシリン、および100 $\mu$ g/ml ストレプトマイシンを含むRPMI1640 (グルコース不含、Invitrogen) で希釈した遊離脂肪酸-牛血清アルブミン (BSA) 混合液 (4:1、モル比) を添加し、5%CO<sub>2</sub>濃度に調整されたCO<sub>2</sub>培養器にて37℃で90分間 (または60分間) 反応させた。反応後の96ウェルプレートで1500rpm、5分間遠心した後、培養上清を回収した。この培養上清液中に分泌されたインスリン量をラットインスリンRIAシステム (アマシャムファルマシア) を用いるラジオイムノアッセイ法 (RIA) にて測定した。その結果、パルミチン酸 (Palmitic acid)、 $\gamma$ -リノレン酸 ( $\gamma$ -linolenic acid) およびオレイン酸 (oleic acid) などの遊離脂肪酸を300 $\mu$ M~1000 $\mu$ M加えたときに、Min6細胞によるインスリン分泌が促進することが分かった。すなわち、遊離脂肪酸がマウスインスリノーマMIN6細胞におけるインスリン分泌を促進させる作用を有することが明らかになった。MIN6細胞は、実験例2で記載している通りGPR40を特異的に非常に多く発現していることから、本反応は、添加した脂肪酸がGPR40を介してインスリン分泌を促進するものと判断される。

#### 【0486】

実験例4 GPR40に対する受容体機能調節作用 (アゴニスト作用)

ヒトGPR40を発現させたCHO細胞株 (No. 104) を3 $\times$ 10<sup>4</sup>個/100 $\mu$ Lの細胞が含まれるように希釈し、Black walled 96-well plate (Costar) に1穴あたり100 $\mu$ Lずつ分注後、CO<sub>2</sub>培養器にて一晩培養した。細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPR (Molecular Device) を用いて測定した。方法を以下に記載した。Fluo-3AM (DOJIN) 50 $\mu$ gを21 $\mu$ L DMSO (DOJIN) に溶解し、さらに等量の20%プルロン酸 (Molecular Probes) を加え混合後、105 $\mu$ Lの牛胎児血清を添加した10.6mLのアッセイバッファー [HBSS (Invitrogen) 1Lに 1M HEPES (pH 7.4) (DOJIN) を20mL添加し、プロベネシド (Sigma) 710

mg を 1N NaOH 5mL に溶解後さらに上記の HBSS/HEPES 溶液 5mL を加え混合した溶液 10mL を添加し調製する。] に加え、蛍光色素溶液を調製した。細胞プレートの培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を 1 穴あたり 100  $\mu$ L ずつ分注後、CO<sub>2</sub> 培養器にて 1 時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した。細胞に添加する化合物はアッセイバッファーを用いて各々の濃度に希釈し、試験サンプル用プレートに分注した。以上の前処置を施した後、FLIPR にて化合物添加後の細胞内カルシウム濃度の変動を測定しアゴニスト作用を調べた。反応開始 30 秒後の蛍光強度値の変化を用いた用量反応曲線より、EC<sub>50</sub> 値を算出した。

【0487】

〔表 12〕

GPR40 に対する受容体機能調節作用

化合物番号	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
参考例 2	0.32
参考例 6	0.46
参考例 15	1.2
実施例 2	0.17
実施例 6	0.16
実施例 7	0.13
実施例 10	0.88
実施例 41	0.055
$\gamma$ リノレン酸	2.0

表 12 結果から、本発明の化合物は、優れた GPR40 受容体機能調節作用を有することが分かった。

【0488】

参考例 129 ヒト GPR40 の発現ベクターの構築

ヒト GPR40 をコードする DNA 断片（配列番号：6）は以下のような PC

R法により取得した。すなわち、5'>CGTCGACCCGGCGGCCCCATGGACCTGCCCCCG<3'で示されるオリゴDNA（配列番号：11）をセンス鎖プライマーとして、5'>CATCGATTAGCAGTGGCGTTACTTCTGGGACTT<3'で示されるオリゴDNA（配列番号：12）をアンチセンス鎖プライマーとして、各々20 pmol、10×Advantage（登録商標）2 PCR Buffer（CLONTECH）5  $\mu$ l、50×dNTP mix（CLONTECH）1  $\mu$ l、50×Advantage 2 Polymerase Mix（CLONTECH）1  $\mu$ l、鋳型DNAとしてヒト脾臓cDNA液（CLONTECH）1  $\mu$ lを含む混合液50  $\mu$ lを調製し、サーマルサイクラー（GeneAmp（登録商標）PCR system model 9700（Applied Biosystems））を用いて96℃、1分、続いて96℃、30秒→61℃、30秒→72℃、120秒を35サイクル繰り返し、さらに72℃、10分で伸長反応させるプログラムでPCR反応を行った。反応終了液をアガロースゲル電気泳動することにより単一のプロダクトを得、TAクローニングキット（Invitrogen）を用いてクローニングし、遺伝子配列を確認した。PCRエラーがないクローンについて、制限酵素SalI（宝酒造）、ClaI（宝酒造）で二重消化した後、アガロースゲル電気泳動して、単一のプロダクトを切り出した。得られた断片（約1 kb）をpAKKO-111ベクターに導入し、CHO細胞のトランスフェクション用に用いた。

#### 【0489】

参考例130 マウス脾臓由来のGPR40をコードするcDNAのクローニングとその塩基配列の決定

マウス脾臓cDNA（Marathon-Ready™ cDNA；Clontech社）を鋳型として、2個のプライマー、プライマー1（配列番号：13）及びプライマー2（配列番号：14）を用いてPCRを行なった。PCRにはPyrobest DNA polymerase（宝酒造）を用い、①98℃・1分の後、②98℃・10秒、55℃・30秒、72℃・60秒を40回の後、③72℃・2分の伸長反応を行なった。反応後、増幅産物をZero Blunt PCRクローニングキット（Invitrogen社）の処方にしたが

ってプラスミドベクターpCR-Blunt (Invitrogen社) にクローニングした。これを大腸菌TOP10 (Invitrogen社) に導入して、プラスミドを持つクローンをkanamycineを含むLB寒天培地中で選択した。個々のクローンの塩基配列を解析した結果、新規G蛋白質共役型レセプター蛋白質をコードするcDNA配列(配列番号: 2)を得た。このcDNAより導き出されるアミノ酸配列(配列番号: 1)を含有する新規レセプター蛋白質をmGPR40と命名した。また形質転換体は大腸菌(Escherichia coli) TOP10/Zero Blunt-mGPR40と命名した。

#### 【0490】

参考例131 ラット脾臓由来のGPR40をコードするcDNAのクローニングとその塩基配列の決定

ラット脾臓cDNA (Marathon-Ready™ cDNA; Clontech 社) を鋳型として、2個のプライマー、プライマー3(配列番号: 15)及びプライマー4(配列番号: 16)を用いてPCRを行なった。PCRには Advantage 2 Polymerase mix (Clontech) を用い、①96℃・1分、②96℃・10秒、72℃・2分を5回、③96℃・10秒、70℃・2分を25回の後、72℃・5分の伸長反応を行なった。反応後、増幅産物をTOPO TA Cloning Kit (Invitrogen社) の処方にしたがってプラスミドベクターpCR2.1TOPO (Invitrogen社) にクローニングした。これを大腸菌JM109(宝酒造)に導入して、プラスミドを持つクローンをampicillinを含むLB寒天培地中で選択した。個々のクローンの塩基配列を解析した結果、新規G蛋白質共役型レセプター蛋白質をコードするcDNA配列(配列番号: 4)を得た。このcDNAより導き出されるアミノ酸配列(配列番号: 3)を含有する新規レセプター蛋白質をrGPR40と命名した。また形質転換体は大腸菌(Escherichia coli) JM109/pCR2.1-rGPR40と命名した。

#### 【0491】

参考例132 カニクイザル由来のGPR40をコードするcDNAのクローニングとその塩基配列の決定



カニクイザルDNAを鋳型として、プライマー（配列番号：17）及びプライマー2（配列番号：18）を用いてPCRを行なった。PCRには Pyrobest DNA Polymerase（TAKARA）を用い、①95℃・1分、②95℃・10秒、58℃・20秒、72℃・1分30秒を40回の後、72℃・7分の伸長反応を行なった。反応後、増幅産物を1/50希釈したものを鋳型として、プライマー（配列番号：21）及びプライマー2（配列番号：22）を用いてnested PCRを行なった。反応後、増幅産物をTOPO TA Cloning Kit（Invitrogen社）の処方にしたがってプラスミドベクターpCR2.1TOPO（Invitrogen社）にクローニングした。これを大腸菌JM109（宝酒造）に導入して、プラスミドを持つクローンをampicillinを含むLB寒天培地中で選択した。個々のクローンの塩基配列を解析した結果、新規G蛋白質共役型レセプター蛋白質をコードするcDNA配列（配列番号：8）を得た。このcDNAより導き出されるアミノ酸配列（配列番号：7）を含有する新規蛋白質をmonkey GPR40と命名した。また形質転換体は大腸菌（*Escherichia coli*）JM109/pCR2.1-monkey GPR40と命名した。

#### 【0492】

参考例133 ハムスター由来のGPR40をコードするcDNAのクローニングとその塩基配列の決定

ハムスター細胞株HIT-T15cDNAを鋳型として、プライマー1（配列番号：21）及びプライマー2（配列番号：22）を用いてPCRを行なった。PCRには KlenTaq DNA Polymerase（クローンテック）を用い、①95℃・2分、②98℃・10秒、63℃・20秒、72℃・1分を35回の後、72℃・7分の伸長反応を行なった。反応後、増幅産物をTOPO TA Cloning Kit（Invitrogen社）の処方にしたがってプラスミドベクターpCR2.1TOPO（Invitrogen社）にクローニングした。これを大腸菌JM109（宝酒造）に導入して、プラスミドを持つクローンをampicillinを含むLB寒天培地中で選択した。個々のクローンの塩基配列を解析した結果、新規G蛋白質共役型レセプター蛋白質をコー

ドするcDNA配列(配列番号:10)を得た。このcDNAより導き出されるアミノ酸配列(配列番号:9)を含有する新規蛋白質をhamsterGPR40と命名した。また、形質転換体は大腸菌(*Escherichia coli*)JM109/pTA hamsterGPR40と命名した。

#### 【0493】

実験例5 マウスGPR40の配列に特異的なsiRNA導入によるマウスGPR40-GFP融合蛋白質の発現抑制

自体公知の方法にて作製した、マウスGPR40とGFPの融合蛋白質発現CHO細胞を $3 \times 10^4$ /wellにて96ウェルプレートにまいて1日培養した。HVJ Envelope VECTOR KIT GenomONE™(石原産業)を用いて、Elbasirらの報告(Nature 411(6836), 494-498(2001))に従って作製した種々の配列のsiRNA(Dharmacon社)(2.86pmol/0.5μlあるいは8.57pmol/1.5μlの濃度)を細胞に導入後さらに1日培養した。マウスGPR40-GFPの発現量の検出は以下に示す通りのエンザイムイムノアッセイにて行った。培養上清を捨ててHBSS(インビトロゲン)にて洗浄後、0.01%グルタルアルデヒド(和光純薬)で5分間固定し、2%BSAを含むPBS(宝酒造)にてブロッキングした。500倍希釈した抗GFPモノクローナル抗体3E6(ニッポンジーン)を添加後室温で2時間インキュベーションした後、洗浄し500倍希釈したHRP標識化抗マウスIgG抗体(ICN)を添加し、室温で2時間インキュベーションした。洗浄後、TMBマイクロウェルペルオキシダーゼ基質(フナコシ)を添加し、30分間インキュベーション後、硫酸を添加して発色反応を停止させ、450nmで吸光度を測定した。その結果、マウスGPR40-GFP発現CHO細胞に対し、マウスGPR40特異的なsiRNAであるm40i103(センス鎖は配列番号:23、アンチセンス鎖は配列番号:24)、m40i256(センス鎖は配列番号:25、アンチセンス鎖は配列番号:26)を添加することによりGPR40-GFPの発現量の低下が認められた。このことからm40i103、m40i256がマウスGPR40発現を特異的に抑制させることが分かった。

## 【0494】

## 実験例6 各種脂肪酸によるMIN6からのインスリン分泌促進

フラスコ内で培養したマウス膵臓β細胞株MIN6を、2.5mMのEDTAを含むPBSを用いてはがした後、96ウェルプレートに撒いて2日間培養した。培地は4.5g/lのグルコースを含むDulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM、インビトロゲン社)に15%ウシ胎児血清 (ThermoTrace社)、5.5μM 2-メルカプトエタノール (インビトロゲン社)、20mM HEPES pH7.3、100U/ml ペニシリン、100μg/ml ストレプトマイシンを添加したものをを用いた。細胞を改変したKrebs-Ringer bicarbonate buffer (KRBH、116mM NaCl、4.7mM KCl、1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1.2mM MgSO<sub>4</sub>、2.5mM CaCl<sub>2</sub>、25mM NaHCO<sub>3</sub>、24mM HEPES pH7.3)で2回洗浄した後、37℃5% CO<sub>2</sub>条件下で30分間プレインキュベーションした。上記のKRBHに22mMグルコースを添加したバッファーで希釈・調製した脂肪酸を、プレインキュベーション後の細胞に添加し、37℃5%CO<sub>2</sub>条件下で90分間培養した。培養後、細胞の上清を回収し、凍結保存した。上清中のインスリン含量は市販のインスリンイムノアッセイキット (アマシャムファルマシア社)で測定した。その結果、GPR40発現CHO細胞を用いた細胞内カルシウムイオン動員アッセイにおいて顕著な活性を示した脂肪酸である、オレイン酸 (oleic acid)、リノール酸 (linoleic acid)、α-リノレン酸 (α-linolenic acid)、γ-リノレン酸 (γ-linolenic acid)、アラキドン酸 (arachidonic acid)、DHAにより有意なインスリン分泌上昇活性が認められた。一方、GPR40にアゴニスト活性を示さないリノール酸メチル (methyl linolate=linoleic methyl) や酪酸 (Butyric acid) は有意なインスリン分泌上昇活性を示さなかった。GPR40アゴニスト活性とインスリン分泌上昇活性がほぼ相関することから、GPR40が脂肪酸によるインスリン分泌上昇作用の少なくとも一部を担っていることが証明された。

## 【0495】

実験例7 GPR40を介したインスリン分泌上昇活性のグルコース依存性

実験例6の方法に基づき、脂肪酸添加時のグルコース濃度の影響について検討した。脂肪酸添加時のKRBHに添加するグルコース濃度を0、5、11、22mMに変えて検討した結果、オレイン酸 (oleic acid)、リノール酸 (linoleic acid) によるインスリン分泌上昇活性は11mM以上の高グルコース濃度条件下で顕著であることが分かった。このことから、GPR40にアゴニスト活性を示す脂肪酸によるインスリン分泌上昇作用は、高血糖条件下でのインスリン分泌上昇作用・血糖効果作用が期待された。

## 【0496】

実験例8 siRNA導入MIN6における、脂肪酸によるインスリン分泌上昇活性の抑制効果

実験例5においてGPR40特異的siRNAであるm40i103がマウスGPR40の発現を顕著に抑制させることが確認済である。実験例5の方法に基づきHVJ Envelope VECTOR KIT GenomONEを用いてm40i103を導入させたMIN6細胞におけるインスリン分泌上昇活性について検討した。実験例6の方法により脂肪酸によるインスリン分泌上昇活性について調べた結果、m40i103導入MIN6ではリノール酸 (linoleic acid)、 $\gamma$ -リノレン酸 ( $\gamma$ -linolenic acid) によるインスリン分泌上昇活性が認められなくなった。一方、ランダム配列siRNAであるScramble II duplex siRNAを導入したMIN6では上記脂肪酸によるインスリン分泌上昇活性が保持されていることが示された。この結果から、GPR40が、脂肪酸によるインスリン分泌上昇機構の少なくとも一部を担っていることが確認された。

## 【0497】

実験例9 MIN6からのインスリン分泌促進作用

フラスコ内で培養したマウス膵臓 $\beta$ 細胞株MIN6を、2.5mMのEDTAを含むPBSを用いてはがした後、96ウェルプレートに撒いて2日間培養した。培地は4.5g/Lのグルコースを含むDulbecco's Modifi

ed Eagle Medium (DMEM、インビトロゲン社) に15% ウシ胎児血清 (ThermoTrace 社)、 $5.5 \mu\text{M}$  2-メルカプトエタノール (インビトロゲン社)、 $20\text{mM}$  HEPES pH7.3、 $100\text{U/mL}$  ペニシリン、 $100 \mu\text{g/mL}$  ストレプトマイシンを添加したものを用いた。細胞を改変したKrebs-Ringer bicarbonate buffer (KRBH、 $116\text{mM}$  NaCl、 $4.7\text{mM}$  KCl、 $1.2\text{mM}$   $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、 $1.2\text{mM}$   $\text{MgSO}_4$ 、 $2.5\text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $25\text{mM}$   $\text{NaHCO}_3$ 、 $24\text{mM}$  HEPES pH7.3) で2回洗浄した後、 $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  条件下で30分間ブレインキュベーションした。上記のKRBHに $22\text{mM}$ グルコースを添加したバッファーで希釈・調製した化合物を、ブレインキュベーション後の細胞に添加し、 $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  条件下で90分間培養した。培養後、細胞の上清を回収し、凍結保存した。上清中のインスリン含量は市販のインスリンイムノアッセイキット (アマシャムファルマシア社) で測定した。その結果、図1に示すとおり、実施例41の化合物添加により有意なインスリン分泌上昇活性が認められた。

#### 【0498】

実験例10 in vivoにおけるインスリン分泌促進作用と血糖低下作用

雄性SDラット (日本クレア、7週齢) を1日絶食後、血糖値と体重で1群6匹に群分けした。実施例41の化合物の0.5% メチルセルロース懸濁液を $30\text{mg/kg}$ の用量で経口投与し、投与30分後にグルコース ( $2\text{g/kg}$ ) を経口負荷した。対照群には0.5%メチルセルロースのみを投与し、同様に糖負荷した。糖負荷前、糖負荷7.30および60分後に血漿を採取し、血糖値およびインスリン濃度を測定した。血糖値の測定には日立自動分析装置7070を、インスリンの測定にはラジオイムノアッセイ ([125L] シオノリアインスリン、塩野義製薬) を用いた。その結果、対照群と比較して、実施例41の化合物投与群では、糖負荷30分後の血糖上昇幅が有意に抑制され (図2、Williams 検定、 $p \leq 0.025$ )、糖負荷7分後のインスリン上昇幅が有意に増大した (図3、Williams 検定、 $p \leq 0.025$ )。この結果から、実施例41の化合物がラットにおいて、インスリン分泌促進作用と血糖低下作用

を示すことが明らかにされた。

【0499】

【発明の効果】

本発明の化合物またはそのプロドラッグは、優れた GPR40 受容体機能調節作用を有しており、糖尿病などの予防・治療剤として用いることができる。

さらに、本発明の化合物またはそのプロドラッグをサロゲートリガンドとして用いることにより、GPR40 アゴニストまたは GPR40 アンタゴニストを効率良くスクリーニングすることができる。

【0500】

【配列表フリーテキスト】

配列番号: 13

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding mGPR40

配列番号: 14

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding mGPR40

配列番号: 15

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding rGPR40

配列番号: 16

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding rGPR40

配列番号: 17

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGPR40

配列番号: 18

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGPR40

配列番号: 19

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGPR40

配列番号: 20

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGPR40

配列番号: 21

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding hamstarGPR40

配列番号: 22

Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding hamstarGPR40

【 0 5 0 1 】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Modulator of Receptor Function

<130> B03125

<150> JP 2002-324632

<151> 2002-11-08

<150> JP 2003-16889

<151> 2003-01-27

<160> 26

<210> 1

<211> 300

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 1

Met Asp Leu Pro Pro Gln Leu Ser Phe Ala Leu Tyr Val Ser Ala Phe

5

10

15

Ala Leu Gly Phe Pro Leu Asn Leu Leu Ala Ile Arg Gly Ala Val Ser

20

25

30

His Ala Lys Leu Arg Leu Thr Pro Ser Leu Val Tyr Thr Leu His Leu

35

40

45

Gly Cys Ser Asp Leu Leu Leu Ala Ile Thr Leu Pro Leu Lys Ala Val

50

55

60

Glu Ala Leu Ala Ser Gly Ala Trp Pro Leu Pro Leu Pro Phe Cys Pro

65

70

75

80

Val Phe Ala Leu Ala His Phe Ala Pro Leu Tyr Ala Gly Gly Gly Phe

85

90

95

Leu Ala Ala Leu Ser Ala Gly Arg Tyr Leu Gly Ala Ala Phe Pro Phe  
100 105 110

Gly Tyr Gln Ala Ile Arg Arg Pro Arg Tyr Ser Trp Gly Val Cys Val  
115 120 125

Ala Ile Trp Ala Leu Val Leu Cys His Leu Gly Leu Ala Leu Gly Leu  
130 135 140

Glu Thr Ser Gly Ser Trp Leu Asp Asn Ser Thr Ser Ser Leu Gly Ile  
145 150 155 160

Asn Ile Pro Val Asn Gly Ser Pro Val Cys Leu Glu Ala Trp Asp Pro  
165 170 175

Asp Ser Ala Arg Pro Ala Arg Leu Ser Phe Ser Ile Leu Leu Phe Phe  
180 185 190

Leu Pro Leu Val Ile Thr Ala Phe Cys Tyr Val Gly Cys Leu Arg Ala  
195 200 205

Leu Val Arg Ser Gly Leu Ser His Lys Arg Lys Leu Arg Ala Ala Trp  
210 215 220

Val Ala Gly Gly Ala Leu Leu Thr Leu Leu Leu Cys Leu Gly Pro Tyr  
225 230 235 240

Asn Ala Ser Asn Val Ala Ser Phe Ile Asn Pro Asp Leu Gly Gly Ser  
245 250 255

Trp Arg Lys Leu Gly Leu Ile Thr Gly Ala Trp Ser Val Val Leu Asn  
260 265 270

Pro Leu Val Thr Gly Tyr Leu Gly Thr Gly Pro Gly Arg Gly Thr Ile  
275 280 285

Cys Val Thr Arg Thr Gln Arg Gly Thr Ile Gln Lys  
290 295 300

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 900

&lt;212&gt; DNA



&lt;213&gt; Mouse

&lt;400&gt; 2

```

atggacctgc cccacagct ctccttcgct ctctatgtat ctgcctttgc gctgggcttt   60
ccattgaact tgtagccat ccgaggcgca gtgtcccacg ctaaactgcg actcactccc  120
agcttgggtct acactctcca tctgggctgc tctgatctcc tactggccat cactctgccc  180
ctgaaggctg tggaggccct ggcttctgga gcctggcccc tgccgctccc cttctgcccc  240
gtctttgcct tggcccactt tgctcccctc tacgcaggcg gaggttcct agctgtcttc  300
agcgtgggcc gctacctggg ggctgccttc cccttcgggt accaagccat ccggaggccc  360
cgctattcct ggggtgtgtg tgtggctata tgggcccttg tcctctgcca cctggggctg  420
gcccttggct tggagacttc cggaagctgg ctggacaaca gtaccagttc cctgggcatc  480
aacatacccg tgaatggctc cccggtctgc ctggaagcct gggatcccga ctctgcccgc  540
cctgcccgtc tcagtttctc cattctgctc ttctttctgc ccttggtcat cactgccttc  600
tgctatgtgg gctgcctccg ggccctgggt cgctcaggcc tgagccacaa acggaagctc  660
agggcagctt ggggtggccgg aggcgctctc ctcacactcc tgctctgcct ggggccctat  720
aatgcctcca atgtggctag tttcataaac ccggacctag gaggtcctg gaggaagttg  780
ggactcatca caggggcctg gagtgtggta ctcaaccac tggtcactgg ctacttggga  840
acaggtcctg gacggggaac aatatgtgtg acgaggactc aaagaggaac aattcagaag  900

```

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 300

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rat

&lt;400&gt; 3

Met Asp Leu Pro Pro Gln Leu Ser Phe Ala Leu Tyr Val Ser Ala Phe

5

10

15

Ala Leu Gly Phe Pro Leu Asn Leu Leu Ala Ile Arg Gly Ala Val Ser

20

25

30

His Ala Lys Leu Arg Leu Thr Pro Ser Leu Val Tyr Thr Leu His Leu

35

40

45

Ala Cys Ser Asp Leu Leu Leu Ala Ile Thr Leu Pro Leu Lys Ala Val

50                      55                      60  
 Glu Ala Leu Ala Ser Gly Val Trp Pro Leu Pro Leu Pro Phe Cys Pro  
 65                      70                      75                      80  
 Val Phe Ala Leu Ala His Phe Ala Pro Leu Tyr Ala Gly Gly Gly Phe  
                     85                      90                      95  
 Leu Ala Ala Leu Ser Ala Gly Arg Tyr Leu Gly Ala Ala Phe Pro Phe  
                     100                      105                      110  
 Gly Tyr Gln Ala Ile Arg Arg Pro Cys Tyr Ser Trp Gly Val Cys Val  
                     115                      120                      125  
 Ala Ile Trp Ala Leu Val Leu Cys His Leu Gly Leu Ala Leu Gly Leu  
                     130                      135                      140  
 Glu Ala Pro Arg Gly Trp Val Asp Asn Thr Thr Ser Ser Leu Gly Ile  
 145                      150                      155                      160  
 Asn Ile Pro Val Asn Gly Ser Pro Val Cys Leu Glu Ala Trp Asp Pro  
                     165                      170                      175  
 Asp Ser Ala Arg Pro Ala Arg Leu Ser Phe Ser Ile Leu Leu Phe Phe  
                     180                      185                      190  
 Leu Pro Leu Val Ile Thr Ala Phe Cys Tyr Val Gly Cys Leu Arg Ala  
                     195                      200                      205  
 Leu Val His Ser Gly Leu Ser His Lys Arg Lys Leu Arg Ala Ala Trp  
                     210                      215                      220  
 Val Ala Gly Gly Ala Leu Leu Thr Leu Leu Leu Cys Leu Gly Pro Tyr  
 225                      230                      235                      240  
 Asn Ala Ser Asn Val Ala Ser Phe Ile Asn Pro Asp Leu Glu Gly Ser  
                     245                      250                      255  
 Trp Arg Lys Leu Gly Leu Ile Thr Gly Ala Trp Ser Val Val Leu Asn  
                     260                      265                      270  
 Pro Leu Val Thr Gly Tyr Leu Gly Thr Gly Pro Gly Gln Gly Thr Ile  
                     275                      280                      285

Cys Val Thr Arg Thr Pro Arg Gly Thr Ile Gln Lys

290

295

300

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 900

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Rat

&lt;400&gt; 4

```

atggacctgc cccacagct ctccttcgct ctctatgtat cagcctttgc actaggcttt 60
ccattgaact tgtagccat ccgaggtgca gtgtccacg cgaaactgag actcaccctc 120
agcttggctc acactctcca ttggcctgc tctgacctcc tactggccat caccctgccc 180
ctgaaggctg tggaggccct ggcttctggg gtctggcccc tgccactccc cttctgcccc 240
gtctttgcct tggcccactt tgcgcccctc tatgcaggtg gaggttcctt ggctgctctc 300
agtgtggccc gctacctggg agctgccttc ccctttggat accaagccat ccggaggccc 360
tgctattcct ggggtgtgtg tgtggctata tgggcccttg tcctttgcca cctgggactg 420
gctcttggct tggaggctcc cagaggctgg gtggataaca ccaccagttc cctgggcatc 480
aacatacccg tgaatggctc cccggtctgc ctggaagcgt gggatcctga ctctgcccg 540
cctgcccgcg tcagtttctc gattctgctc ttctttctgc ccttggttat cactgcttcc 600
tgctatgtgg gctgcctccg ggccctgggt cactcgggcc tgagccacaa acggaagctc 660
agggcagctt ggggtggctgg aggagcactt ctcacactcc tgctctgcct ggggccctat 720
aatgcttcca atgtggctag ttccataaac ccggacttag aaggctcctg gaggaagttg 780
gggctcatca caggagcctg gagtgtggtg ctcaaccac tggtcactgg ctacttggga 840
acaggtcctg gacaggggac aatatgtgtg accaggactc caagagggac aattcagaag 900

```

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 300

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 5

Met Asp Leu Pro Pro Gln Leu Ser Phe Gly Leu Tyr Val Ala Ala Phe

5

10

15

Ala Leu Gly Phe Pro Leu Asn Val Leu Ala Ile Arg Gly Ala Thr Ala  
 20 25 30  
 His Ala Arg Leu Arg Leu Thr Pro Ser Leu Val Tyr Ala Leu Asn Leu  
 35 40 45  
 Gly Cys Ser Asp Leu Leu Leu Thr Val Ser Leu Pro Leu Lys Ala Val  
 50 55 60  
 Glu Ala Leu Ala Ser Gly Ala Trp Pro Leu Pro Ala Ser Leu Cys Pro  
 65 70 75 80  
 Val Phe Ala Val Ala His Phe Phe Pro Leu Tyr Ala Gly Gly Gly Phe  
 85 90 95  
 Leu Ala Ala Leu Ser Ala Gly Arg Tyr Leu Gly Ala Ala Phe Pro Leu  
 100 105 110  
 Gly Tyr Gln Ala Phe Arg Arg Pro Cys Tyr Ser Trp Gly Val Cys Ala  
 115 120 125  
 Ala Ile Trp Ala Leu Val Leu Cys His Leu Gly Leu Val Phe Gly Leu  
 130 135 140  
 Glu Ala Pro Gly Gly Trp Leu Asp His Ser Asn Thr Ser Leu Gly Ile  
 145 150 155 160  
 Asn Thr Pro Val Asn Gly Ser Pro Val Cys Leu Glu Ala Trp Asp Pro  
 165 170 175  
 Ala Ser Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ser Leu Ser Leu Leu Leu Phe Phe  
 180 185 190  
 Leu Pro Leu Ala Ile Thr Ala Phe Cys Tyr Val Gly Cys Leu Arg Ala  
 195 200 205  
 Leu Ala Arg Ser Gly Leu Thr His Arg Arg Lys Leu Arg Ala Ala Trp  
 210 215 220  
 Val Ala Gly Gly Ala Leu Leu Thr Leu Leu Leu Cys Val Gly Pro Tyr  
 225 230 235 240  
 Asn Ala Ser Asn Val Ala Ser Phe Leu Tyr Pro Asn Leu Gly Gly Ser

245                      250                      255  
 Trp Arg Lys Leu Gly Leu Ile Thr Gly Ala Trp Ser Val Val Leu Asn  
 260                      265                      270  
 Pro Leu Val Thr Gly Tyr Leu Gly Arg Gly Pro Gly Leu Lys Thr Val  
 275                      280                      285  
 Cys Ala Ala Arg Thr Gln Gly Gly Lys Ser Gln Lys  
 290                      295                      300

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 900

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Human

&lt;400&gt; 6

atggacctgc cccgcagct ctccttcggc ctctatgtgg ccgcctttgc gctgggcttc 60  
 ccgctcaacg tcctggccat ccgaggcgcg acggcccacg cccggctccg tctcaccct 120  
 agcctggtct acgccctgaa cctgggctgc tccgacctgc tgctgacagt ctctctgccc 180  
 ctgaaggcgg tggaggcgct agcctccggg gcctggcctc tgccggcctc gctgtgcccc 240  
 gtcttcgcgg tggcccactt ctcccactc tatgccggcg ggggcttcct ggccgccttg 300  
 agtgcaggcc gctacctggg agcagccttc cccttgggct accaagcctt ccggaggccg 360  
 tgctattcct ggggggtgtg cgcggccatc tgggcctcgc tcctgtgtca cctgggtctg 420  
 gtctttgggt tggaggctcc aggaggctgg ctggaccaca gcaacacctc cctgggcatc 480  
 aacacaccgg tcaacggctc tccggtctgc ctggaggcct gggaccgggc ctctgccggc 540  
 ccggcccgtc tcagcctctc tctcctgctc ttttttctgc ccttggccat cacagccttc 600  
 tgctacgtgg gctgcctccg ggcaactggc cgctccggcc tgacgcacag gcggaagctg 660  
 cgggccgcct gggtggccgg cggggccctc ctacagctgc tgctctgcgt aggaccctac 720  
 aacgcctcca acgtggccag ctctctgtac cccaatctag gaggctcctg gcggaagctg 780  
 gggctcatca cgggtgcctg gagtgtggtg cttaatccgc tggtgaccgg ttacttggga 840  
 aggggtcctg gcctgaagac agtgtgtgcg gcaagaacgc aagggggcaa gtcccagaag 900

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 300

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Monkey

&lt;400&gt; 7

Met Asp Leu Pro Pro Gln Leu Ser Phe Ala Leu Tyr Val Ala Ala Phe  
5 10 15  
Ala Leu Gly Phe Pro Leu Asn Val Leu Ala Ile Arg Gly Ala Arg Ala  
20 25 30  
His Ala Arg Arg Arg Leu Thr Pro Ser Leu Val Tyr Ala Leu Asn Leu  
35 40 45  
Gly Cys Ser Asp Leu Leu Leu Thr Val Ser Leu Pro Leu Lys Ala Val  
50 55 60  
Glu Ala Leu Ala Ser Gly Ala Trp Pro Leu Pro Ala Ser Leu Cys Pro  
65 70 75 80  
Val Phe Gly Val Ala His Phe Ala Pro Leu Tyr Ala Gly Gly Gly Phe  
85 90 95  
Leu Ala Ala Leu Ser Ala Gly Arg Tyr Leu Gly Ala Ala Phe Pro Leu  
100 105 110  
Gly Tyr Gln Ala Phe Arg Arg Pro Cys Tyr Ser Trp Gly Val Cys Ala  
115 120 125  
Ala Ile Trp Ala Leu Val Leu Cys His Leu Gly Leu Val Phe Val Leu  
130 135 140  
Glu Ala Pro Gly Gly Trp Leu Asp His Ser Asn Thr Ser Leu Gly Ile  
145 150 155 160  
Asn Thr Pro Val Asn Gly Ser Pro Val Cys Leu Glu Ala Trp Asp Pro  
165 170 175  
Ala Ser Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ser Leu Ser Leu Leu Leu Phe Phe  
180 185 190  
Leu Pro Leu Ala Ile Thr Ala Phe Cys Tyr Val Gly Cys Leu Arg Ala  
195 200 205

Leu Ala His Ser Gly Leu Thr His Arg Arg Lys Leu Arg Ala Ala Trp

210

215

220

Val Ala Gly Gly Ala Leu Leu Thr Leu Leu Leu Cys Val Gly Pro Tyr

225

230

235

240

Asn Ala Ser Asn Val Ala Ser Phe Leu Asn Pro Asn Leu Gly Gly Ser

245

250

255

Trp Arg Lys Leu Gly Leu Ile Thr Gly Ala Trp Ser Val Val Leu Asn

260

265

270

Pro Leu Val Thr Gly Tyr Leu Gly Arg Gly Pro Gly Leu Lys Thr Val

275

280

285

Cys Ala Ala Arg Thr Gln Gly Ser Thr Ser Gln Lys

290

295

300

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 900

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Monkey

&lt;400&gt; 8

atggacctgc cccgcagct ctcctttgcc ctctatgtgg cggcctttgc gctgggcttc 60

ccgctcaacg tcctggccat ccgaggggcg agggcccacg cccggcgccg tctcaccccc 120

agcctggtct acgccctgaa cctgggctgc tccgacctgt tgctgacagt ctccctgccc 180

ctgaaggcgg tggaggcgct ggcctccggg gcctggcctc tgccggcctc actgtgccct 240

gtcttcgggg tggccactt tgctccactc tatgccggcg ggggcttctt ggccgccctg 300

agtgcaggcc gctacctggg agcggccttc cccttgggct accaagcctt ccggaggccg 360

tgctattcct ggggggtgtg tgcggccatc tgggcccctg tcctgtgtca cctgggtctg 420

gtctttgtgt tggaggctcc gggaggctgg ctggaccaca gcaacacctc actgggcatc 480

aacacaccgg tcaacggctc tcccgctctc ctggaggcct gggaccgggc ctctgccggc 540

ccggcccgtc tcagcctctc tctctgtctt ttttctctgc ccttggccat cacagccttc 600

tgctactgtg gctgcctccg ggcaactggc cactccggcc tgaccacacag gcggaagctg 660

agggccgcct gggtagccgg cggggccctc ctcacgctgc tgctctgcgt aggaccctac 720

aacgcctcca atgtggccag ctttctgaac cccaatctgg gaggtcctg gcggaagctg 780  
 gggctcatca cgggtgcctg gagtgtggtg ctcaaccgc tggtgaccgg ttacttggga 840  
 aggggtcctg gcctgaagac agtgtgtgcg gcaagaacgc aaggagcac gtcccagaag 900

<210> 9

<211> 300

<212> PRT

<213> Hamstar

<400> 9

Met Ala Leu Ser Pro Gln Leu Phe Phe Ala Leu Tyr Val Ser Ala Phe

5

10

15

Ala Leu Gly Phe Pro Leu Asn Leu Leu Ala Ile Arg Gly Ala Val Ala

20

25

30

Arg Ala Arg Leu Arg Leu Thr Pro Asn Leu Val Tyr Thr Leu His Leu

35

40

45

Ala Cys Ser Asp Leu Leu Leu Ala Ile Thr Leu Pro Val Lys Ala Val

50

55

60

Glu Ala Leu Ala Ser Gly Ala Trp Pro Leu Pro Leu Pro Leu Cys Pro

65

70

75

80

Val Phe Val Leu Val His Phe Ala Pro Leu Tyr Ala Gly Gly Gly Phe

85

90

95

Leu Ala Ala Leu Ser Ala Gly Arg Tyr Leu Gly Ala Ala Phe Pro Phe

100

105

110

Gly Tyr Gln Ala Val Arg Arg Pro Arg Tyr Ser Trp Gly Val Cys Val

115

120

125

Ala Ile Trp Ala Leu Val Leu Cys His Met Gly Leu Val Leu Gly Leu

130

135

140

Glu Ala Pro Gly Gly Trp Leu Asn Thr Thr Ser Ser Ser Leu Gly Ile

145

150

155

160

Asn Thr Pro Val Asn Gly Ser Pro Val Cys Leu Glu Ala Trp Asp Pro



165                      170                      175  
 Asn Ser Ala Arg Pro Ala Arg Leu Ser Phe Ser Ile Leu Leu Phe Phe  
 180                      185                      190  
 Val Pro Leu Val Ile Thr Ala Phe Cys Tyr Val Gly Cys Leu Arg Ala  
 195                      200                      205  
 Leu Ala His Ser Gly Leu Ser His Lys Arg Lys Leu Arg Ala Ala Trp  
 210                      215                      220  
 Ala Ala Gly Gly Ala Phe Leu Thr Leu Leu Leu Cys Leu Gly Pro Tyr  
 225                      230                      235                      240  
 Asn Ala Ser Asn Val Ala Ser Phe Val Asn Pro Asp Leu Gly Gly Ser  
 245                      250                      255  
 Trp Arg Lys Leu Gly Leu Ile Thr Gly Ser Trp Ser Val Val Leu Asn  
 260                      265                      270  
 Pro Leu Val Thr Gly Tyr Leu Gly Ala Ser Pro Gly Arg Gly Thr Val  
 275                      280                      285  
 Cys Thr Thr Arg Thr Gln Gly Gly Thr Ile Gln Lys  
 290                      295                      300

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 900

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Hamstar

&lt;400&gt; 10

atggccctgt ctcccaact cttcttcgcc ctctatgtgt ctgccttcgc gctgggcttc 60  
 ccgctgaacc tgttgccat ccgaggcgcc gtggcccggtg caaggctgcg gctcaccccc 120  
 aacctggtct atacactcca cctggcctgc tctgacctgc tcctggccat cacgctaccc 180  
 gtgaaggccg tggaggccct ggcttctggg gcctggcccc tgccgctccc cttgtgcctt 240  
 gtctttgtct tgggtgactt cgccccactc tatgcgggcg gaggcttcct ggcggtcttc 300  
 agtgtcggcc gctacctggg ggctgccttc cccttcgggt accaagccgt tcggcgggccc 360  
 cgctactcct ggggcgtgtg tgtggctata tgggccttg tcctctgcca catggggctg 420

gtcctcggct tggaggctcc cggaggctgg ctgaacacca ccagcagctc cctgggaatc 480  
aacacaccgg tgaatggttc cccggtgtgc ctggaagcct gggatcccaa ctctgcccgg 540  
cctgcccgcc tcagtttctc catcctgctc ttcttcgtgc ccctggtcac caccgccttc 600  
tgctacgtgg gctgcctgcg ggctctggcc cactcgggcc tgagccacaa acggaagctc 660  
agggcagcct gggcggccgg aggggccttt ctcacactcc tgctctgctt ggggccctac 720  
aatgcctcca atgtggcgag tttcgtaaac ccggacctgg gaggctcctg gaggaagctg 780  
gggctcatca cagggtcctg gagtgtggta ctcaaccgcg tggtcaccgg ttacttggga 840  
gcaagtcctg gccgaggac agtatgtacg acaaggactc aaggaggaac aattcagaag 900

<210> 11

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<400> 11

cgtcgaccgc gcgcccccac ggacctgccc ccg 33

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<400> 12

catcgattag cagtggcggt acttctggga ctt 33

<210> 13

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding mGRP40

<400> 13

gtcgaccacc atggacctgc cccacagct ctccttcgct c 41

<210> 14

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding mGRP40

<400> 14

actagtctac ttctgaattg ttcctctttg agtcctcg 38

<210> 15

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding rGRP40

<400> 15

gtcgaccacc atggacctgc cccacagct ctccttcgct c 41

<210> 16

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding rGRP40

<400> 16

actagtctac ttctgaattg tccctcttgg agtcctgg 38

<210> 17

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGRP4

0

<400> 17

tttctctgtg ggcctcgttt cctc 24

<210> 18

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGRP4

0

<400> 18

cgtgctctgg ctcggtgctc ctc 23

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGRP4

0

<400> 19

ggcctcgttt cctccctgat 20

<210> 20

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed oligonucleotide primer to amplify DNA encoding monkeyGRP4

0

&lt;400&gt; 20

gccctcctgc cccatgctcc ttcc 24

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;400&gt; 21

gtcgacgacg agaggcaccc actcggcccc atg 33

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;400&gt; 22

gctagcctac ttctgaattg ttcctccttg agt 33

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; n stands for deoxy ribothymidine

&lt;400&gt; 23

cgccaguugu gacauucuun n 21

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220>  
<223> n stands for deoxy ribothymidine  
<400> 24  
nngcggucac cacuguaaga a 21  
<210> 25  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> n stands for deoxy ribothymidine  
<400> 25  
cuuguuagcc auccgagcn n 21  
<210> 26  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> n stands for deoxy ribothymidine  
<400> 26  
nngaacaatc ggtaggctcc g 21

【図面の簡単な説明】

【図 1】 実施例 41 の化合物による MIN6 からのインスリン分泌促進作用を調べた結果を示す。横軸の Concentration は添加した実施例 41 化合物の濃度 ( $\mu$ M) を示す。\*\*,  $p < 0.01$  (Student's t test)。

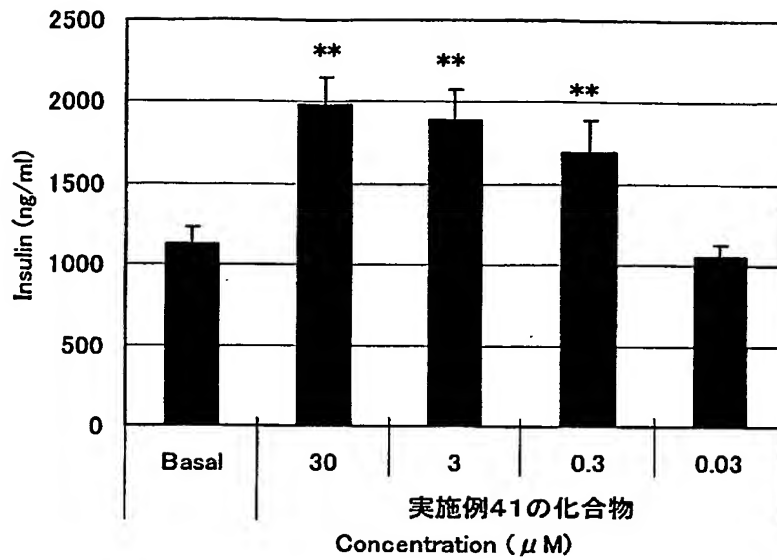
【図 2】 本発明化合物のラットに対する血糖低下作用を調べた結果を示す。●は対照群 (0.5% メチルセルロース投与群) を、○は化合物投与群 (実施例 41 の化合物投与群) を示す。横軸は糖負荷後の時間 (分) を示す。縦軸は血糖値

変動幅 ( $\text{ng/dl}$ ) を示す。1群6匹で、値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

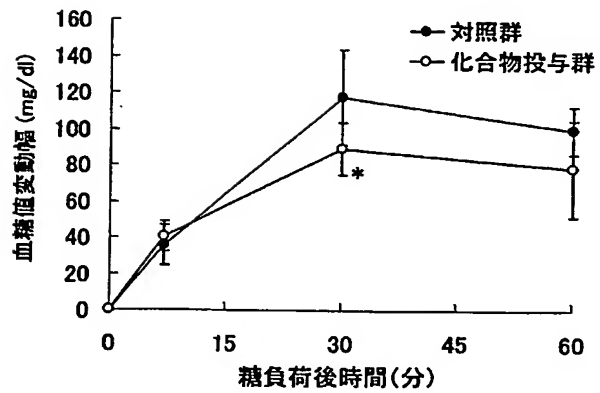
【図3】本発明化合物のラットに対するインスリン分泌作用を調べた結果を示す。●は対照群 (0.5% メチルセルロース投与群) を、○は化合物投与群 (実施例41の化合物投与群) を示す。横軸は糖負荷後の時間 (分) を示す。縦軸はインスリン免疫活性変動幅 ( $\mu\text{U/ml}$ ) を示す。1群6匹で、値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

【書類名】 図面

【図1】

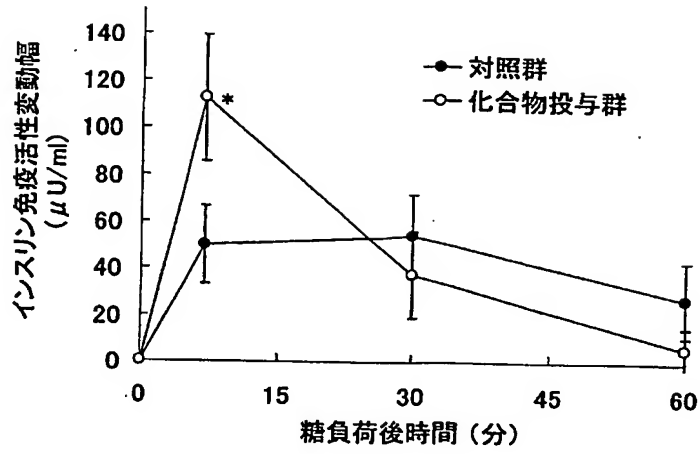


【図2】





【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 GPR40 受容体機能調節剤の提供。

【解決手段】 芳香環およびカチオンを放出しうる基を含有する化合物を含有してなる GPR40 受容体機能調節剤。

【選択図】 なし

特願 2003-153986

ページ: 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社